



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 C07D 267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K 31/553, A61P 1/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/40570</p> <p>(43) 国際公開日 2000年7月13日(13.07.00)</p>									
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00071</p> <p>(22) 国際出願日 2000年1月11日(11.01.00)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table border="0"> <tr> <td>特願平11/3268</td> <td>1999年1月8日(08.01.99)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/3269</td> <td>1999年1月8日(08.01.99)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/3270</td> <td>1999年1月8日(08.01.99)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/JP) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 坂田勝利(SAKATA, Katsutoshi)(JP/JP) 辻 尚志(TSUJI, Takashi)(JP/JP) 佐々木則子(SASAKI, Noriko)(JP/JP) 高橋和義(TAKAHASHI, Kazuyoshi)(JP/JP) 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa, (JP)</p>		特願平11/3268	1999年1月8日(08.01.99)	JP	特願平11/3269	1999年1月8日(08.01.99)	JP	特願平11/3270	1999年1月8日(08.01.99)	JP	<p>(74) 代理人 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
特願平11/3268	1999年1月8日(08.01.99)	JP									
特願平11/3269	1999年1月8日(08.01.99)	JP									
特願平11/3270	1999年1月8日(08.01.99)	JP									
<p>(54)Title: OXAZEPINE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 オキサゼピン誘導体及び該誘導体を含有する医薬</p> <p>(57) Abstract</p> <p>(R)-5,11-Dihydro-5-[1-(4-methoxyphenethyl)-piperidin-2-ylmethyl]dibenzo[b,e][1,4]oxazepine; (R)-5,11-dihydro-5-[1-(4-dimethylaminophenethyl)-piperidin-2-ylmethyl]dibenzo[b,e][1,4]oxazepine; analogues thereof; and drug compositions containing these compounds. The compounds are useful in the treatment or prevention of motor function disorder of digestive tract, particularly intestinal diseases including irritable bowel syndrome.</p>											

(57)要約

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - メトキシフェネチル) ピペリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピペリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン及びその類縁体、及びこれらの化合物を含有する医薬組成物を提供する。これらの化合物は、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療又は予防処置に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

オキサゼピン誘導体及び該誘導体を含有する医薬

発明の背景

本発明は、カルシウムチャネル拮抗作用を有し、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療又は予防処置に有用な5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物及びこれを有効成分とする医薬組成物に関する。

例えば、ヨーロッパ特許第0404359A1号には、5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕チアゼピン誘導体が胃腸管に対して選択性を有するカルシウムチャネル拮抗薬として有用であると開示されている。又、クインら(Quinn, P. ら)、Brit. J. Pharmacol 1994, 112(Suppl.), Abst 573P 及びワリスら(Wallis R.M. ら)、Brit. J. Pharmacol 1994, 112(Suppl.), Abst 574P には、上記誘導体の一種である(S)-5-〔〔1-(4-メトキシフェニル)エチル〕ピロリジン-2-イルメチル〕-5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕チアゼピン マレイン酸塩が同様の効果を有することを開示している。また、国際特許第9733885A1には消化管運動不全の改善薬として5-(2-ピロリニルメチル)-5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体が開示されている。しかしながら、これらの化合物は胃腸管に対する活性、選択性が十分とは言えず、かつ、口渴、散瞳等の副作用の一因となる抗コリン作用を有することが欠点の一つであった。

近年、社会環境の複雑化に伴い、多くの人々が過度のストレスにさらされるようになり、便秘異常や腹痛などを主症状とする過敏性腸症候群の患者が増加してい

る。このような疾患の改善には、抗コリン薬、緩下薬、止瀉薬、整腸薬、粘膜麻痺薬、消化管運動機能調節薬、自律神経調節薬、漢方薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬などが用いられている。しかしながら、これら薬剤は、臨床効果が不十分であり、また副作用の面から必ずしも満足できるものとは言い難い。従って、副作用を有さない優れた消化管運動機能改善作用を示す新しいタイプの薬剤開発が望まれている。

発明の開示

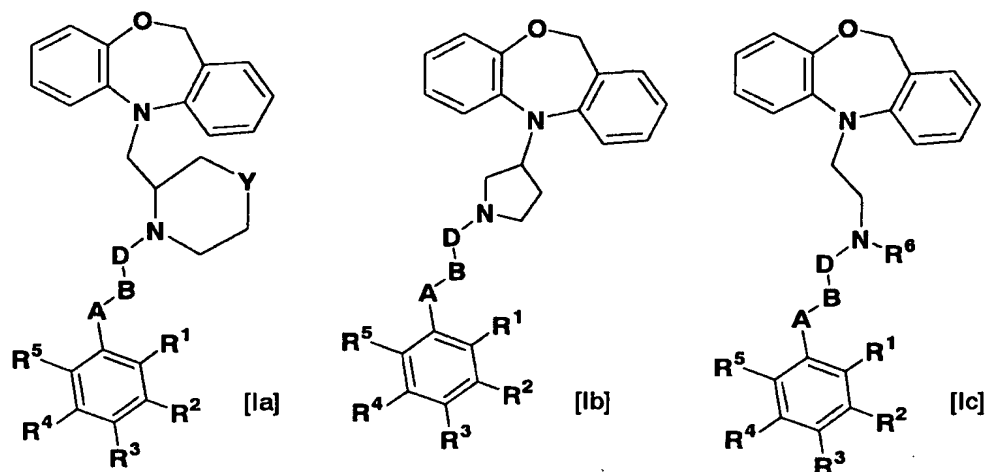
本発明は、優れた消化管運動機能改善作用を示す新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

カルシウムチャネル拮抗薬は、平滑筋収縮抑制作用を有することから腸管の異常な収縮亢進に起因する疾患、例えば過敏性腸症候群のような腸疾患に有効であると考えられ、実際ニカルジピンやベラパミル等のカルシウムチャネル拮抗薬が過敏性腸症候群に有効であると報告されている [Am. J. Gastroenterol., 80, 317 (1985), Gut. 28, 1609 (1987), J. Clin. Psychiatry., 48, 388 (1987), Pharmacol. Ther., 60, 121 (1993)]。しかしながら、カルシウムチャネル拮抗薬の主作用である心臓血管系への作用によりほとんど臨床に応用されていないのが現状である。このようなことから、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤として、低毒性、即ち心臓血管系へ影響を及ぼさない腸管選択的なカルシウムチャネル拮抗薬の開発を目指し、鋭意研究を行った。その結果、下記一般式〔I a〕、〔I b〕又は〔I c〕で表される化合物が、腸管選択的なカルシウムチャネル拮抗活性を示し消化管運動機能異常改善薬として有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。又、これらの化合物は薬理作

用として優れるのみならず、水溶性に富み、経口剤として用いる場合、速やかで優れた吸収性を示すことが期待され、かつ、液剤として用いる場合にも、製剤化が容易であることが期待される。

即ち、本発明は、下記一般式〔I a〕、〔I b〕又は〔I c〕で表される5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物、及びこれを有効成分とする医薬組成物に関する。



〔式中、 $R^1 \sim R^5$ は同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基を表すか、又は R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 、 R^3 と R^4 、若しくは R^4 と R^5 は一緒になって $-O(CH_2)_n$ 、 O -基 (n は1、2又は3) を表し、 R^6 は水素又は低級アルキル基を表し、 Y はメチレン、酸素原子、イオウ原子、又はアルキルアミノ基を表し、 A は CH_2 、 $CHOH$ 、 CO 、又は O のいずれか、 B は CH_2 、 $CHOH$ 又は CO のいずれか、又は $A-B$ が $CH=CH$ を表し、 D は CH_2 、 CH_2-CH_2 又は $CH_2-CH_2-CH_2$ のいずれか、或いは $B-D$ が CH_2 を表す。〕

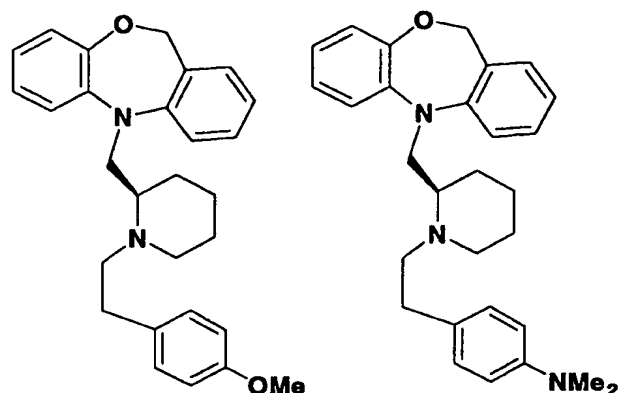
発明を実施するための最良の形態

上記一般式〔I a〕、〔I b〕又は〔I c〕における $R^1 \sim R^5$ のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子等、低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基等の炭素数1～5の低級アルキル基、低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基等の炭素数1～5の低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、モノアルキルアミノ基及びジアルキルアミノ基、 $-O(CH_2)_n$ 基としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基を挙げることができる。これらのうち、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、低級アルキル基としては、炭素数1～3の低級アルキル基が好ましい。低級アルコキシ基としては、炭素数1～3の低級アルコキシ基が好ましい。又、モノアルキルアミノ基及びジアルキルアミノ基としては、アルキル基の炭素数が1～5のものが好ましく、より好ましくはアルキル基の炭素数が1～3のものである。

$A-B-D$ は CH_2-CH_2 、 $CO-CH_2$ 、 $CHOH-CH_2$ 、 $CHOH-CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CHOH-CH_2$ 、 $CH=CH-CH_2$ 、 $CO-CH_2-CH_2$ 、 $O-CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CO-CH_2$ 、又は $CH_2-CH_2-CH_2$ のいずれかが好ましい。

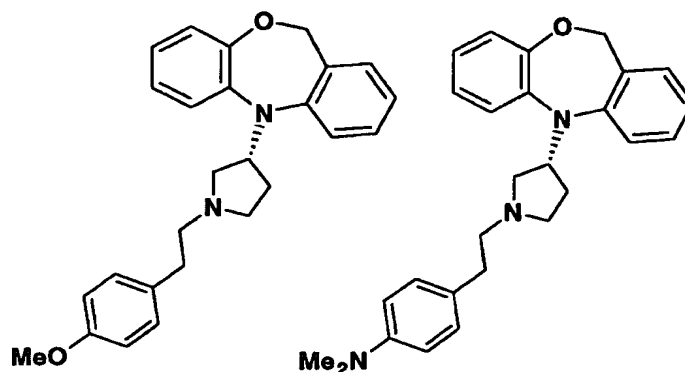
本発明では、一般式〔I a〕において、 Y がメチレンであるのが好ましい。ここで、 $R^1 \sim R^5$ が同時に水素原子とならないのが好ましい。本発明では、さらに、 $R^1 \sim R^5$ のいずれか1つがアミノ基又は低級アルキルアミノ基であり、他が水素原子であるか、 R^2 もしくは R^3 がハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表すのが好ましい。また、 R^2 、 R^3 のうちいずれか一つ、或いは双方がメトキシ基であるか、或いは R^2 と R^3 が一緒になってメチレンジオキシ基を表し、 R^1 及び R^4 、 R^5 が水素原子であるのが好ましい。さらに、

R^3 がメトキシ基であり、 R^1 、 R^2 及び R^4 、 R^5 が水素原子であるもの、 Y がメチレンであるもの、 A 、 $B-D$ の双方が CH_2 であるものも好ましい。 Y がメチレンの場合、ピペリジン環の2位の絶対配置がR体であるか、 Y がメチレン以外の場合、含窒素6員環の同位置がそれと同等の立体配置であるものも好ましい。これらのうち、特に好ましい化合物は、例えば下記の式で表される (R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (I a-1)、(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (I a-2)、(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェニネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、(R) - 5-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、及び、薬理学的に許容されるこれらの塩又はそれらの水和物である。



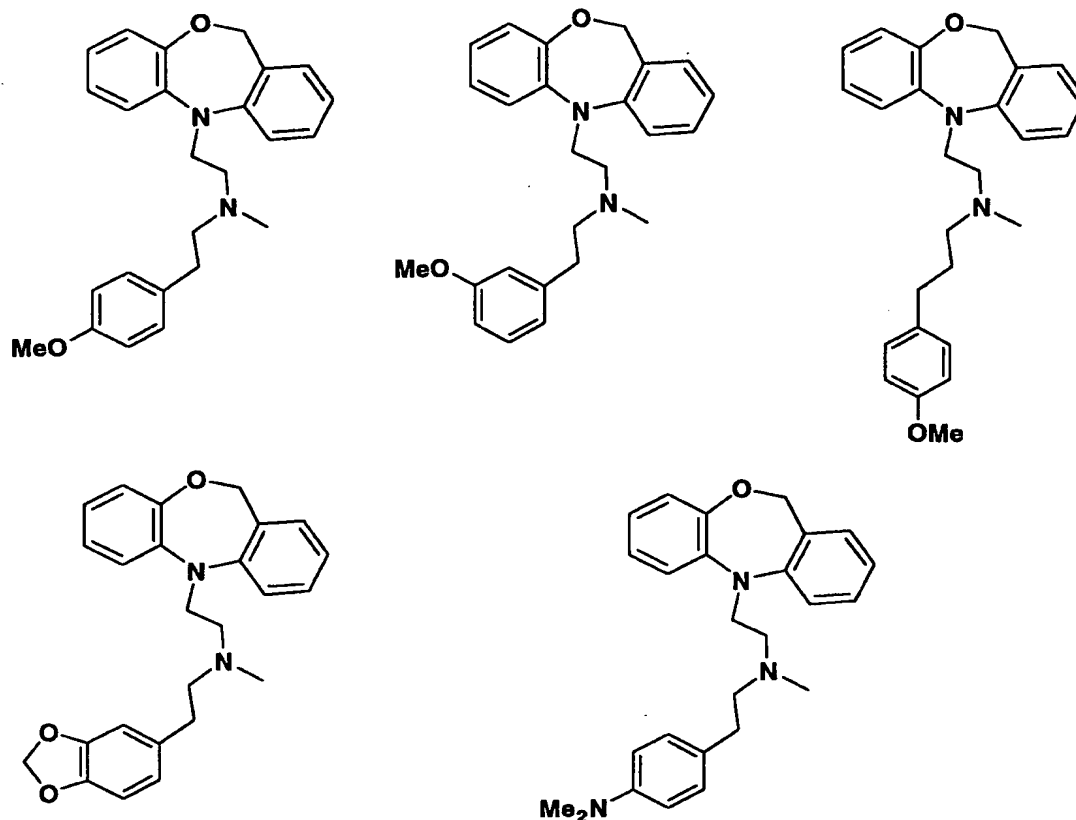
本発明では、一般式〔I b〕において $R^1 \sim R^5$ が同時に水素原子とならないのが好ましい。本発明では、さらに、 $R^1 \sim R^5$ のいずれか1つがアミノ基又は低級アルキルアミノ基であり、他が水素原子であるか、 R^2 又は R^3 がハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表すのが好ましい。また、 R^2 、 R^3 のうちいずれか一つ、或いは双方がメトキシ基であるか、或いは R^2 と R^3 が一緒になってメチレンジオキシ基を表し、 R^1 及び R^4 、 R^5 が水素原子であるのが好ましい。さらに、 R^3 がメトキシ基であり、 R^1 、 R^2 及び R^4 、 R^5 が水素原子であるのも好ましい。A、B-Dの双方がCH₂であるものも好ましい。ピロリジン環の3位の絶対配置がR体であるものもまた好ましい。これらのうち、特に好ましい化合物は、例えば下記の式で表される(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン (I b-1)、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン (I b-2)、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピロリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]

ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、(R) - 5 - [1 - (4 - クロロフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン及び、薬理的に許容されるこれらの塩又はそれらの水和物である。



本発明では、一般式〔I c〕において、 R^6 が炭素数 1 から 3 の低級アルキル基であるのが好ましい。ここで、 $R^1 \sim R^6$ が同時に水素原子とならないのが好ましい。本発明では、さらに、 $R^1 \sim R^5$ のいずれか 1 つがアミノ基又は低級アルキルアミノ基であり、他が水素原子であるか、 R^2 又は R^3 がハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表すのが好ましい。また、 R^2 、 R^3 のうちいずれか一つ、或いは双方がメトキシ基であるか、或いは R^2 と R^3 が一緒になってメチレンジオキシ基を表し、 R^1 及び R^4 、 R^6 が水素原子であるのが好ましい。さらに、 R^3 がメトキシ基であり、 R^1 、 R^2 及び R^4 、 R^6 が水素原子であるのも好ましい。 R^6 が炭素数 1 から 3 の低級アルキル基であるものも好ましい。これらのうち、特に好ましい化合物は、例えば下記の式で表される、5, 11 - ジヒドロ - 5 - [2 - {N - (4 - メトキシフェネチル) - N - メチルアミノ} エチル] ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン (I c-1)、5, 11 - ジヒドロ - 5 - [2 - {N - (3 - メトキシフェネチル) - N - メチルアミノ} エチル] ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン (I c-2)、5, 1

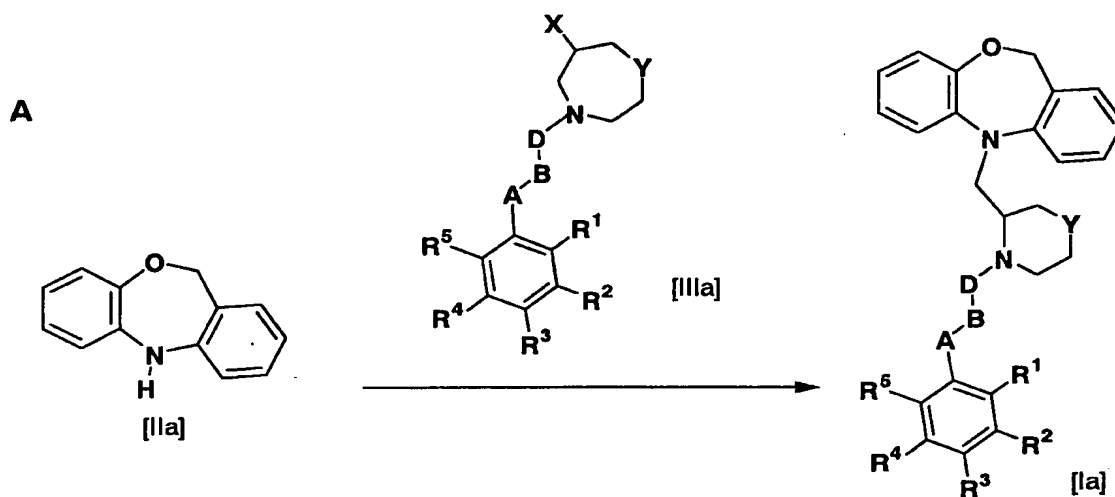
1-ジヒドロ-5-[2-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(I c-3)、5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-メチル-N-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)アミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(I c-4)、5-[2-[N-(4-クロロフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(I c-5)、5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(3-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン及び、薬理的に許容されるこれらの塩又はそれらの水和物である。



本発明化合物の薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩（無機塩）や酢酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。これらのうち、無機塩が好ましい。

なお本発明化合物〔I a〕及び〔I b〕は、1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有しており、光学異性体が存在し得る。これらの光学異性体、それらの任意の混合物あるいはラセミ体は本発明の化合物に包含される。このうち、ピペリジン環の2位の立体配置がR体であるか、Yがメチレン以外の場合もそれと同等の立体配置であることが好ましい。また、本発明化合物及び薬理学的に許容されるその塩は、水和物又は溶媒和物として存在することもあるので、これら水和物及び溶媒和物も本発明に包含される。

本発明化合物〔I a〕は、例えば、下記の方法Aによって製造できる。



〔式中、 $R^1 \sim R^6$ 、A、B、D及びYは前記と同じであり、Xは塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を表す。〕

化合物〔IIa〕を、溶媒中塩基の存在下、上記一般式〔IIIa〕で表されるハロゲン化物と反応させることにより、本発明化合物〔Ia〕を製造することができる。

上記反応における反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを挙げることができる。

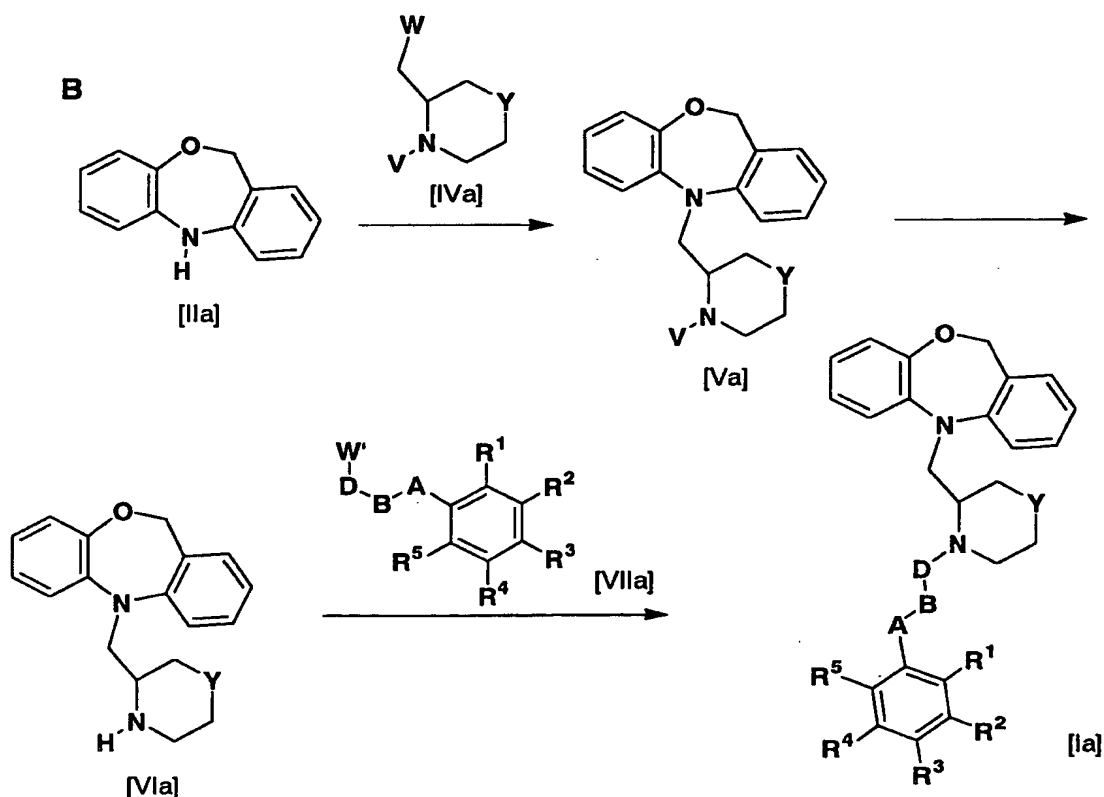
反応温度は、通常 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好適には室温 $\sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われる。反応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常1～50時間

である。

化合物〔III a〕及び塩基の使用量は、化合物〔II a〕の使用量に対して、それぞれ0.5～5モル当量、好ましくは0.8～2モル当量である。

なお、前記反応の原料に用いた化合物〔II a〕は公知の方法〔J. Med. Chem., 7, 609 (1964)〕により製造できる。

また、上記一般式〔III a〕で表されるハロゲン化物は、ピペコリン酸、3-モルフォリンカルボン酸等を原料として、これらを還元して得られるアミノアルコールをN-アルキル化し、次いでアルコール部分を塩化メシル、塩化トシル等を用いてハロゲン化する事により、環拡大を伴って製造することが出来る。又、本発明化合物〔I a〕は、下記の方法Bによっても製造できる。



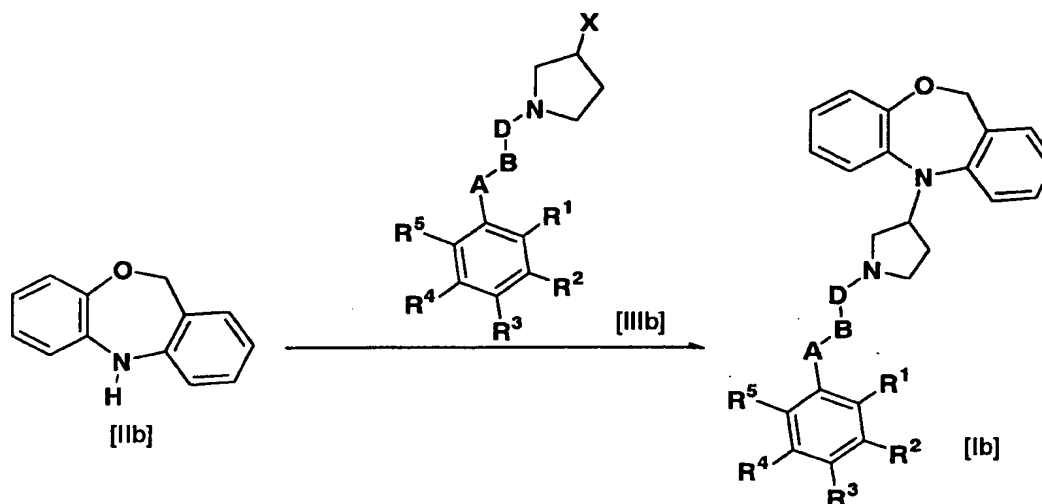
〔式中、R¹～R⁵、A、B、D及びYは、前記と同じであり、Vはt-ブト

キシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トシル基等のアミノ基の保護基を、W、W' は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基等の脱離基を表す。]

化合物〔IIa〕を、塩基存在下、上記一般式〔IVa〕で表されるN-tert-ブトキシカルボニル-2-ピペリジルメチルトシレート等を滴下して反応させ、一般式〔Va〕の化合物を調製し、ついで脱保護して一般式〔VIa〕の化合物を得、これに一般式〔VIIa〕の化合物を塩基存在下で反応させることにより、本発明化合物〔Ia〕を製造することができる。〔IIa〕から〔Va〕及び、〔VIa〕から〔Ia〕への反応溶媒、塩基としては、上記反応Aにおけるのと同じものを使用することができる。

化合物〔IVa〕はピペコリン酸、3-モルフォリンカルボン酸等を還元して得られるアミノアルコールのアミノ基を保護した後に、アルコール部分を通常用いられる方法により脱離基に変換することによって得られる。

本発明化合物〔Ib〕は、例えば、下記の方法によって製造できる。



〔式中、 $R^1 \sim R^5$ 、A、B、Dは前記と同じであり、Xはハロゲン原子、トシルオキシ基、メシルオキシ基等の脱離基を表す。〕

上記反応における反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、*n*-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウム*tert*-ブトキシドなどを挙げることができる。

反応温度は、通常0℃～150℃、好適には室温～100℃の範囲で行われる。反応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常1～50時間である。

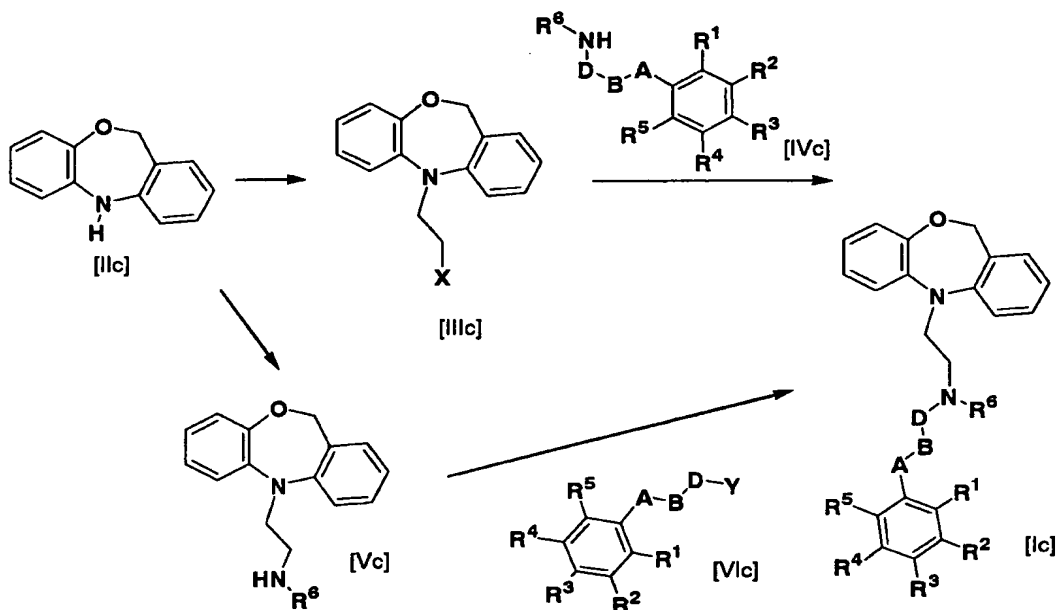
化合物〔IIb〕及び塩基の使用量は、化合物〔IIIb〕の使用量に対して、それぞれ0.5～10モル当量、好ましくは0.8～5モル当量である。

なお、前記反応の原料に用いた化合物〔IIb〕は公知の方法[J. Med. Chem., 7, 609 (1964)]により製造できる。

また、上記一般式〔IIIb〕で表される化合物は、3-ヒドロキシピロリジンをN-アルキル化した後に、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化トシル、塩化メシル等を作用させることにより得ることができる。

このときピロリジン環の絶対配置は原料として用いる3-ヒドロキシピロリジンの絶対構造と、脱離基の種類と導入法に依存して決まるが、例えば脱離基としてメシルオキシ基やトシルオキシ基を用いた場合は、縮合反応の際に立体が反転するので、(R)-3-ヒドロキシピロリジンからS体を、(S)-3-ヒドロキシピロリジンからR体を、得ることができる。

本発明化合物〔I c〕は、例えば、下記の方法によって製造できる。



〔式中、 $R^1 \sim R^6$ 、A、B、Dは前記と同じであり、X、Yはハロゲン原子、トシルオキシ基、メシルオキシ基などの脱離基を表す。〕

すなわち、化合物〔II c〕を上記一般式〔III c〕で表される化合物に導き、一般式〔IV c〕の化合物と塩基存在下、反応させる。ここで本反応における反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを挙げることができる。

反応温度は、通常 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好適には室温 $\sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われる。反応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常1～50時間

である。塩基の使用量は、化合物〔III c〕に対して、等モル以上、好ましくは1～5倍モルであり、化合物〔III c〕と〔IV c〕の量比は0.5～2倍モル、好ましくは0.7倍から1.5倍である。

また、化合物〔II c〕を上記一般式〔V c〕で表される化合物に導き、ついで化合物〔VI c〕と塩基存在下、縮合させて本発明化合物〔I c〕を製造することができる。縮合反応における反応溶媒、塩基としては上記反応と同一の物を用いることができ、反応温度、反応時間に関しても同様である。塩基の使用量は、化合物〔VI c〕に対して、等モル以上、好ましくは1～5倍モルであり、化合物〔V c〕と〔VI c〕の量比は0.5～2倍モル、好ましくは0.7倍から1.5倍である。

なお、前記反応の原料に用いた化合物〔II c〕は公知の方法〔J. Med. Chem., 7, 609 (1964)〕により製造できる。化合物〔III c〕は化合物〔II c〕をハロ酢酸エステルでアルキル化した後に還元してアルコールとし、更にその水酸基を脱離基に変換するか、或いは水酸基を保護した2-ハロエタノールによって化合物〔II c〕をアルキル化し、脱保護後にその水酸基を脱離基に変換する等、既知の方法を組み合わせることにより容易に製造できる。また、化合物〔IV c〕は対応するハロゲン化物によるアミンのアルキル化反応、対応するアルデヒドによるアミンの還元アルキル化反応、対応するカルボン酸によりアミンをアシル化した後に還元する等、種々の公知の方法により容易に製造できる。

化合物〔V c〕は化合物〔II c〕をハロ酢酸アミドでアルキル化した後に還元するか、ハロ酢酸エステルでアルキル化した後にアミド化して還元する等、種々の公知の方法により容易に製造できる。

本発明化合物を医薬製剤又は医薬組成物として用いる場合、医薬上許容され得る賦形剤、担体、希釈剤等の製剤補助剤を適宜混合し、常法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、丸剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、坐

剤又は注射剤等の形態で、経口又は非経口で投与することができる。本発明では、活性成分としての本発明の化合物と、医薬上許容され得る担体及び／又は希釈剤とを含有する医薬製剤又は医薬組成物が好ましい。ここで、担体及び希釈剤としては、グルコース、スクロース、ラクトース、タルク、シリカ、セルロース、メチルセルロース、スターチ、ゼラチン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、エタノール、水や油脂などがあげられる。

また、本発明化合物の投与量及び投与回数は、病気の種類、患者の年齢、体重等に応じて適宜選択することができる。例えば、本発明化合物を過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤として経口投与する場合は、成人に対し1日約0.1～1000mgを1回～数回に分けて投与すればよい。

実施例

以下に、本発明を実施例、試験例及び製剤例により、具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、以下に限定されるものではない。

〔実施例1〕

(R)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン塩酸塩

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン
アセトニトリル(50ml)中に、(R)-2-ヒドロキシメチルピペリジン
(特開昭48-19597記載の方法により製造)、(600mg、5.22mmol)、4-メトキシフェネチルトシレート(1.76g、5.74mmol)、炭酸ナトリウム(608mg、5.74mmol)、ヨウ化ナトリウム(100mg、0.67mmol)を加え、90℃で3.5時間加熱還流した後、減圧下

に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にヘキサンとジクロロメタン（１：１）を用い、ついでジクロロメタン、更に、ジクロロメタンとメタノール（２０：１）で溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（４－メトキシフェネチル）ピペリジンが淡黄色油状物として得られた（６１７ｍｇ、４７％）。

NMR(CDCl₃) δ : 1.38-1.76(6H, m), 2.36-2.52(2H, m), 2.63-2.75(3H, m), 2.91-2.99(1H, m), 3.04-3.12(1H, m), 3.41-3.50(1H, m), 3.71-3.78(1H, m) 3.80 (3H, s) 6.83(2H, d, J=8.7Hz), 7.11(2H, d, J=8.7Hz)

（Ｒ）－３－クロロ－１－（４－メトキシフェネチル）ホモピペリジン

（Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（４－メトキシフェネチル）ピペリジン（６１７ｍｇ）をジクロロメタン１０ｍｌに溶解し、氷冷下で攪拌しながら、トリエチルアミン０．３０ｇ（２．７ｍｍｏｌ）、およびメタンスルホニルクロリド０．３０ｇ（２．６ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で１時間、更に室温下で４時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、（Ｒ）－３－クロロ－１－（４－メトキシフェネチル）ホモピペリジンが淡黄色油状物質として得られた（６３２ｍｇ、９７％）。

NMR(CDCl₃) δ : 1.30-1.44(1H, m), 1.56-1.75(5H, m), 2.38-2.47(1H, m), 2.60-2.79(4H, m), 2.83-2.97(2H, m), 3.60(1H, dd, J=3.7, 12.7Hz), 3.66(1H, dd, J=7.0, 12.7Hz), 3.79(3H, s), 6.83(2H, d, J=9.3Hz), 7.10(2H, d, J=9.3Hz)

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(88mg、2.2mmol)をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(10ml)に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(0.40g、2mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で30分間攪拌した後、この溶液に(R)-3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ホモピペリジン(0.59g、2.2mmol)のジメチルスルホキシド(5ml)溶液を滴下して、50℃で2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル(6:1)を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル(3:1)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色固体として得られた(0.63g、73%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.23-1.84(6H, m), 2.26-2.34(1H, m), 2.54-2.72(4H, m), 2.88-3.06(2H, m), 3.65(1H, dd, J=7.7, 15.0Hz), 3.79(3H, s), 4.04(1H, dd, J=5.0, 15.0Hz), 5.13(1H, d, J=13.0Hz), 5.21(1H, d, J=13.0Hz), 6.77-6.86(5H, m), 6.95-7.10(5H, m), 7.22-7.33(2H, m)

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(0.63

g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に 4 M 塩酸/ジオキサン 3.0 ml を加え、2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をアセトン、エーテルの混合溶媒から再結晶し、標記化合物を白色固体として得た (496 mg、73%)。

融点: 199–201°C

ESI/Mass: 429 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.23–1.84(6H, m), 2.26–2.34(1H, m), 2.54–2.72(4H, m), 2.88–3.06(2H, m), 3.65(1H, dd, J=7.7, 15.0Hz), 3.79(3H, s), 4.04(1H, dd, J=5.0, 15.0Hz), 5.13(1H, d, J=13.0Hz), 5.21(1H, d, J=13.0Hz), 6.77–6.86(5H, m), 6.95–7.10(5H, m), 7.22–7.33(2H, m)

〔実施例 2〕

(S)–5, 11–ジヒドロ–5–[1–(4–メトキシフェネチル) ピペリジン–2–イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R)–2–ヒドロキシメチルピペリジンの代わりに (S)–2–ヒドロキシメチルピペリジンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。このものは実施例 1 の化合物と同様の ESI–MS、NMR スペクトルを与えた。

融点: 197–199°C

〔実施例 3〕

(R)–5, 11–ジヒドロ–5–[1–(3–メトキシフェネチル) ピペリジン–2–イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R)–2–ヒドロキシメチル–1–(3–メトキシフェネチル) ピペリジン

アセトニトリル (25 ml) 中に、(R)-2-ヒドロキシメチルピペリジン (288 mg、2.50 mmol)、3-メトキシフェネチルメシレート (863 mg、3.75 mmol)、炭酸ナトリウム (398 mg、3.75 mmol)、ヨウ化ナトリウム (30 mg、0.20 mmol) を加え、90℃で6時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ついでジクロロメタンとメタノール (20 : 1) で溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(3-メトキシフェネチル) ピペリジンが淡黄色油状物として得られた (322 mg、52%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.34-1.77(6H, m), 2.31-2.63(4H, m), 2.68-2.84(1H, m), 2.94-3.10(2H, m), 3.43-3.51(1H, m), 3.71-3.77(1H, m), 3.81 (3H, s) 6.74-6.85 (3H, m), 7.19-7.26 (1H, m)

(R)-3-クロロ-1-(3-メトキシフェネチル) ホモピペリジン

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(3-メトキシフェネチル) ピペリジン (322 mg、1.28 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、トリエチルアミン 170 mg (1.68 mmol)、およびメタンシルホニルクロリド 192 mg (1.68 mmol) を加え、氷冷下で1時間、更に室温下で18時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、(R)-3-クロロ-1-(3-メトキシフェネチル) ホモピペリジンが淡黄色油状物質として得られた (182 mg、53%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.30-1.44(1H, m), 1.56-1.74(5H, m), 2.39-2.47(1H, m),

2.62-2.81(4H, m), 2.84-2.96(2H, m), 3.61(1H, dd, J=3.7, 12.7Hz), 3.67(1H, dd, J=7.0, 12.7Hz), 3.81(3H, s), 6.72-6.80 (3H, m), 7.17(1H, m)

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (27mg、0.68mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (5ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (122mg、0.68mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。50℃で30分間攪拌した後、この溶液に (R) - 3-クロロ-1-(3-メトキシフェネチル) ホモピペリジン (182mg、0.68mmol) のジメチルスルホキシド (3ml) 溶液を滴下して、50℃で150分間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (10:1) を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル (4:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (78mg、30%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.37-1.80(6H, m), 2.16-2.44(1H, m), 2.50-2.70(3H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 2.90-3.03(2H, m), 3.56-3.69 (1H, m), 3.78(3H, s), 3.98-4.08(1H, m), 5.12(1H, d, J=13.3Hz), 5.21(1H, d, J=13.3Hz), 6.68-6.72(4H, m), 6.95-7.08(4H, m), 7.15-7.32(4H, m)

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル) ピペリジン

ン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (78 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 4 M 塩酸/酢酸エチル 0.5 ml を加え、2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を淡黄色固体として得た (75 mg、90%)。

ESI/Mass: 429 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.40-1.95(6H, m), 2.55-2.65(1H, m), 2.75-3.15(4H, m), 3.45-3.60(1H, m), 3.74(3H, s), 3.95-4.14(2H, m), 4.19(1H, b), 5.21(1H, d, J=14.0Hz), 5.27(1H, d, J=14.0Hz), 6.60-6.92(5H, m), 7.00-7.41(7H, m)

〔実施例4〕

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] ピペリジン

アセトニトリル (25 ml) 中に、(R)-2-ヒドロキシメチルピペリジン (288 mg、2.50 mmol)、3-(4-メトキシフェニル) プロピルメシレート (915 mg、3.75 mmol)、炭酸ナトリウム (398 mg、3.75 mmol)、ヨウ化ナトリウム (30 mg、0.20 mmol) を加え、90°C で 6 時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、

溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ついでジクロロメタンとメタノール (20 : 1) で溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ピペリジンが淡黄色油状物として得られた (422 mg、64%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.29-1.73 (6H, m), 1.81 (2H, q, J=8.3Hz), 2.28-2.37 (1H, m), 2.43-2.63 (3H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.47 (1H, dd, J=4.3, 12.0Hz), 3.73 (1H, dd, J=5.0, 12.0Hz), 3.79 (3H, s), 6.83 (2H, d, J=9.7Hz), 7.09 (2H, d, J=9.7Hz)

(R) - 3 - クロロ - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ホモピペリジン

(R) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ピペリジン (422 mg) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、トリエチルアミン 210 mg (2.08 mmol)、およびメタン スルホニルクロリド 238 mg (2.08 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間、更に室温下で 18 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、(R) - 3 - クロロ - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ホモピペリジンが淡黄色油状物質として得られた (278 mg、62%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.28-1.40 (2H, m), 1.50-1.82 (6H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.43-2.60 (3H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 2.78-2.85 (1H, m), 3.56 (1H, dd, J=4.0, 12.0Hz), 3.59 (1H, dd, J=7.0, 12.0Hz), 3.79 (3H, s), 6.81 (2H, d, J=9.7Hz), 7.10 (2H, d, J=9.7Hz)

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロ

ビル] ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (39 mg, 0.99 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (6 ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (178 mg, 0.90 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。50°Cで30分間攪拌した後、この溶液に (R)-3-クロロ-1-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] ホモピペリジン (278 mg, 0.99 mmol) のジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を滴下して、50°Cで3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (10:1) を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル (3:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (196 mg, 49%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.23-1.80(8H, m), 2.16-2.25(1H, m), 2.30-2.44(1H, m), 2.51-2.94(5H, m), 3.23-3.38(1H, m), 3.78(3H, s), 3.97-4.08 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=13.0Hz), 5.21(1H, d, J=13.0Hz), 6.65-6.83(5H, m), 6.95-7.28(7H, m)

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-[3-(4-メトキシフェニル) プ

ロピル] ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (196 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 4 M 塩酸/酢酸エチル 1.0 ml を加え、2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を淡黄色固体として得た (180 mg、85%)。

ESI/Mass : 429 [M+H⁺]

NMR (CD₃OD) δ : 1.70-2.22 (8H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.88-3.22 (4H, m), 3.43-3.55 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.98-4.08 (1H, m), 4.13-4.32 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.25 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.60-6.92 (5H, m), 7.00-7.38 (7H, m)

〔実施例 5〕

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン

アセトニトリル (25 ml) 中に、(R)-2-ヒドロキシメチルピペリジン (288 mg、2.50 mmol)、3, 4-メチレンジオキシフェネチルメシレート (732 mg、3.00 mmol)、炭酸ナトリウム (320 mg、3.00 mmol)、ヨウ化ナトリウム (30 mg、0.20 mmol) を加え、90°C で 10 時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ついでジクロロメタンとメタノール (20 : 1) で溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去する

と、(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジンが淡黄色油状物として得られた(370mg、56%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.49-1.72(6H, m), 2.32-2.47(3H, m), 2.60-2.72(2H, m), 2.87-2.93(1H, m), 3.01-3.08(1H, m), 3.44(1H, dd, J=4.7, 12.0Hz), 3.72(1H, dd, J=4.7, 12.0Hz), 5.91(2H, s), 6.62(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 6.67(1H, d, J=2.0Hz), 6.73(1H, d, J=9.0)

(R)-3-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ホモピペリジン

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン(370mg)をジクロロメタン10mlに溶解し、氷冷下で攪拌しながら、トリエチルアミン184mg(1.82mmol)、およびメタンスルホニルクロリド208mg(1.82mmol)を加え、氷冷下で1時間、更に室温下で14時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、(R)-3-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ホモピペリジンが淡黄色油状物質として得られた(375mg、95%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.32-1.43(2H, m), 1.60-1.73(4H, m), 2.35-2.44(1H, m), 2.62-2.78(4H, m), 2.83-2.90(2H, m), 3.61(1H, dd, J=3.3, 12.7Hz), 3.66(1H, dd, J=7.0, 12.7Hz), 5.92(2H, s), 6.63(2H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 6.73(1H, J=9.0Hz)

(R)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン
アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(56mg、1.4mmol)をへ

キサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (1.0 ml) に懸濁し、室温で 30 分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (250 mg, 1.27 mmol) を加え、室温で 30 分間、50°C で 30 分間攪拌した。この溶液に (R)-3-クロロ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン (426 mg, 1.40 mmol) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を滴下して、50°C で 2 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (10 : 1) を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル (4 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色固体として得られた (171 mg, 30%)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.80 (6H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.52-2.75 (4H, m), 2.88-3.05 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J=7.0, 15.0 Hz), 3.94 (1H, dd, J=5.0, 15.0 Hz), 5.11 (1H, d, J=13.3 Hz), 5.21 (1H, d, J=13.3 Hz), 5.92 (2H, s), 6.68-6.84 (3H, m), 6.91-7.09 (4H, m), 7.13-7.33 (4H, m)

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン
塩酸塩

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (171 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 4 M 塩酸/酢酸エチル 1.5 ml を加え、2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を白色固体と

して得た (150mg、80%)。

ESI/Mass: 429 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.42-1.95(5H, m), 2.14-2.25(1H, m), 2.75-3.10(3H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.65-3.77(2H, m), 4.05-4.30(2H, m), 4.89(1H, d, J=14.0Hz), 5.01(1H, d, J=14.0Hz), 5.94(2H, m), 6.60-6.93(5H, m), 7.02-7.39(6H, m)

〔実施例6〕

(R)-5-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン塩酸塩

(R)-1-(4-クロロフェネチル)-2-ヒドロキシメチルピペリジン

アセトニトリル (25ml) 中に、(R)-2-ヒドロキシメチルピペリジン (288mg、2.50mmol)、4-クロロフェネチルトシレート (931mg、3.00mmol)、炭酸ナトリウム (320mg、3.00mmol)、ヨウ化ナトリウム (30mg、0.20mmol) を加え、90℃で10時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ついでジクロロメタンとメタノール (20:1) で溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-1-(4-クロロフェネチル)-2-ヒドロキシメチルピペリジンが淡黄色油状物として得られた (354mg、56%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.30-1.73(6H, m), 2.32-2.47(2H, m), 2.62-2.76(3H, m), 2.89-3.07(2H, m), 3.44(1H, dd, J=4.7, 12.0Hz), 3.71(1H, dd, J=4.7, 12.0

Hz), 7.11(2H, d, J=9.3Hz), 7.24(2H, d, J=9.3Hz)

(R) - 3 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェネチル) ホモピペリジン

(R) - 1 - (4 - クロロフェネチル) - 2 - ヒドロキシメチルピペリジン (354 mg) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、トリエチルアミン 184 mg (1.82 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド 208 mg (1.82 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間、更に室温下で 14 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、(R) - 3 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェネチル) ホモピペリジンが淡黄色油状物質として得られた (380 mg、100%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.30-1.43(1H, m), 1.54-1.74(5H, m), 2.36-2.44(1H, m), 2.60-2.78(4H, m), 2.83-2.93(2H, m), 3.58(1H, dd, J=4.0, 12.7Hz), 3.64(1H, dd, J=7.0, 12.7Hz), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 7.24(2H, d, J=9.0Hz)

(R) - 5 - [1 - (4 - クロロフェネチル) ピペリジン - 2 - イルメチル] - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (56 mg、1.4 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁し、室温で 30 分間攪拌した後、5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (250 mg、1.27 mmol) を加え、室温で 30 分間、50°C で 30 分間攪拌した。この溶液に (R) - 3 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェネチル) ホモピペリジン (380 mg、1.40 mmol) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を滴下して、50°C で 2 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (5 : 1) を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル (2 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R) - 5 - [1 - (4 - クロロフェネチル) ピペリジン - 2 - イルメチル] - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色固体として得られた (160 mg、29%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.35-1.60(5H, m), 1.70-1.86(1H, m), 2.22-2.31(1H, m), 2.50-2.73(4H, m), 2.90-3.02(2H, m), 3.65(1H, dd, J=7.0, 15.0Hz), 3.93(1H, dd, J=5.0, 15.0Hz), 5.11(1H, d, J=13.3Hz), 5.19(1H, d, J=13.3Hz), 6.76-6.84(3H, m), 6.91-7.06(3H, m), 6.96(2H, d, J=9.7Hz), 7.17-7.32(2H, m), 7.19((2H, d, J=9.7Hz)

(R) - 5 - [1 - (4 - クロロフェネチル) ピペリジン - 2 - イルメチル] - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R) - 5 - [1 - (4 - クロロフェネチル) ピペリジン - 2 - イルメチル] - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (160 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 4 M 塩酸 / 酢酸エチル 1.5 ml を加え、2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を白色固体として得た (155 mg、87%)。

ESI / Mass : 429 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.75-2.00(5H, m), 2.20-2.28(1H, m), 2.83-3.12(3H, m), 3.28-3.40(2H, m), 3.68-3.80(2H, m), 4.10-4.30(2H, m), 4.89(1H, d, J=14.0Hz), 4.98(1H, d, J=14.0Hz), 6.78-6.04(3H, m), 7.02-7.12(3H, m), 7.16-7.41(6H, m)

〔実施例7〕

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピペリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン 2 塩酸塩

(R) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピペリジン

アセトニトリル (25 ml) 中に、(R) - 2 - ヒドロキシメチルピペリジン (288 mg、2.50 mmol)、4 - ジメチルアミノフェネチルメシレート (729 mg、3.00 mmol)、炭酸ナトリウム (320 mg、3.00 mmol)、ヨウ化ナトリウム (30 mg、0.20 mmol) を加え、90℃で8時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ついでジクロロメタンとメタノール (20 : 1) で溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピペリジンが淡黄色油状物として得られた (452 mg、69%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.30-1.73(6H, m), 2.38-2.54(2H, m), 2.68-2.75(4H, m), 2.90(6H, s), 3.08-3.16(1H, m), 3.47(1H, dd, J=4.7, 12.0Hz), 3.76(1H, dd, J=4.7, 12.0Hz), 6.68(2H, d, J=10.0Hz), 7.06(2H, d, J=10.0Hz)

(R) - 3 - クロロ - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ホモピペリジン

(R) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピペ

リジン (452 mg、1.72 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、トリエチルアミン 226 mg (2.26 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド 260 mg (2.26 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間、更に室温下で 14 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、(R) - 3 - クロロ - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ホモピペリジンが淡黄色油状物質として得られた (470 mg、97%)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.45 (1H, m), 1.53-1.73 (5H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 2.91 (6H, s), 3.61 (1H, dd, J=3.3, 12.3 Hz), 3.68 (1H, dd, J=6.7, 12.3 Hz), 6.70 (2H, d, J=9.7 Hz), 7.06 (2H, d, J=9.7 Hz)

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピペリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (67 mg、1.68 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁し、室温で 30 分間攪拌した後、5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (300 mg、1.53 mmol) を加え、室温で 30 分間、50°C で 30 分間攪拌した。この溶液に (R) - 3 - クロロ - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ホモピペリジン (470 mg、1.68 mmol) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を滴下して、50°C で 3 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (10 : 1) を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル (4 : 1) を経て、ヘキサンと酢酸エチル (1 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを

集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色固体として得られた(224 mg、33%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.30-1.60(5H, m), 1.75-1.84(1H, m), 2.29-2.37(1H, m), 2.57-2.72(5H, m), 2.92(6H, s), 2.95-3.04(1H, m), 3.63(1H, dd, J=8.3, 15.0Hz), 4.10(1H, dd, J=5.3, 15.0Hz), 5.15(1H, d, J=13.3Hz), 5.23(1H, d, J=13.3Hz), 6.68(2H, d, J=9.7Hz), 6.72-6.84(3H, m), 6.97(2H, d, J=9.7Hz), 6.99-7.11(2H, m), 7.22-7.33(3H, m)

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン2塩酸塩

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(171 mg)のジクロロメタン(5 ml)溶液に4 M塩酸/酢酸エチル1.5 mlを加え、2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を淡黄色固体として得た(220 mg、84%)。

ESI/Mass: 429 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.82-2.02(5H, m), 2.20-2.28(1H, m), 2.96-3.11(2H, m), 3.15-3.41(3H, m), 3.30(6H, s), 3.71-3.81(2H, m), 4.14-4.37(2H, m), 4.92(1H, d, J=14.0Hz), 4.97(1H, d, J=14.0Hz), 6.76-6.95(3H, m), 7.07-7.12(2H, m), 7.23(2H, d, J=9.0Hz), 7.28-7.49(3H, m), 7.58(2H, d, J=9.0Hz)

〔実施例8〕

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジ

ン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(S)-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)ピロリジン

(S)-1-t-ブトキシカルボニル-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)ピロリジン (J. Org. Chem. 59, 2289(1994)) (1.68 g、5 mmol) のジオキサン (10 ml) 溶液に 4 M 塩酸/ジオキサン 3.0 ml を加え、2 時間攪拌した後、反応液を氷水で冷却した 1 M-NaOH 水溶液中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、(S)-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)ピロリジンを淡黄色油状物質として得た (799 mg、68%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.97-2.08(1H, m), 2.15-2.27(1H, m), 2.97-3.05(1H, m), 3.16-3.26 (3H, m), 5.49-5.54(1H, m), 8.20(2H, d, J=10.0Hz), 8.28(2H, d, J=10.0Hz)

(S)-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン

(S)-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)ピロリジン (799 mg、3.38 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に 4-メトキシフェネチルトシレート (1.24 g、4.05 mmol)、炭酸ナトリウム (430 mg、4.06 mmol)、ヨウ化ナトリウム (40 mg、0.26 mmol) を加え、90°C で 3 時間加熱還流した後、不溶物を濾去した。不溶物を酢酸エチルで洗浄し、洗浄液と濾液を併せ、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にヘキサンと酢酸エチル (10:1) を用い、ついで同混合溶媒 (1:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)

—1—(4-メトキシフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物として得られた(1.00 g、80%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.99-2.10(1H, m), 2.35-2.56(2H, m), 2.63-2.82(4H, m), 2.88-2.99(3H, m), 3.79(3H, s), 5.43-5.50(1H, m), 6.83(2H, d, J=10.0Hz), 7.13(2H, d, J=10.0Hz), 8.22(2H, d, J=10.0Hz), 8.28(2H, d, J=10.0Hz)

(S) —3—ヒドロキシー—1—(4-メトキシフェネチル)ピロリジン

(S) —3—(4-ニトロベンゾイルオキシ)—1—(4-メトキシフェネチル)ピロリジン(1.00 g、2.70 mmol)をメタノール(20 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)、水(10 ml)に溶解し、4M-LiOH(3 ml)を滴下して、室温で1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を水とエーテルに分配した。有機層を乾燥し、減圧下に溶媒を留去すると、(S) —3—ヒドロキシー—1—(4-メトキシフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物として得られた(541 mg、91%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.64-1.80(1H, m), 2.12-2.25(2H, m), 2.51-2.56(1H, m), 2.64-2.70(2H, m), 2.73-2.78(3H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.79(3H, s), 4.32-4.38(1H, m), 6.83(2H, d, J=9.7Hz), 7.12(2H, d, J=9.7Hz)

(S) —3—メタンスルフォニルオキシ—1—(4-メトキシフェネチル)ピロリジン

(S) —3—ヒドロキシー—1—(4-メトキシフェネチル)ピロリジン(541 mg、2.45 mmol)をジクロロメタン(15 ml)に溶解し、攪拌しながら氷冷下でトリエチルアミン(272 mg、2.69 mmol)とメタンスルフォニルクロリド(295 mg、2.58 mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと水に分配し、有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を

留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ジクロロメタンとメタノールの混合溶媒（50 : 1）に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（S）-3-メタンсульフォニルオキシ-1-（4-メトキシフェネチル）ピロリジンが白色固体として得られた（734 mg、100%）。

融点：70-71°C

NMR(CDCl₃) δ : 2.05-2.15(1H, m), 2.26-2.38(1H, m), 2.45-2.53(1H, m), 2.65-2.78(4H, m), 2.79-2.99(3H, m), 3.01(3H, s), 3.79(3H, s), 5.19-5.25(1H, m), 6.82(2H, d, J=10.0Hz), 7.12(2H, d, J=10.0Hz),

（R）-5, 11-ジヒドロ-5-[1-（4-メトキシフェネチル）ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム（240 mg、6.0 mmol）をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド（20 ml）に懸濁した。室温で50分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン（1.20 g、6.0 mmol）を加え、室温で60分間、さらに50°Cで60分間攪拌した。この溶液に（S）-3-メタンсульフォニルオキシ-1-（4-メトキシフェネチル）ピロリジン（734 mg、2.45 mmol）のジメチルスルホキシド（10 ml）溶液を滴下して、50°Cで3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ヘキサンと酢酸エチル（1 : 1）の混合溶媒で抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル（10 : 1）を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル（3 : 1）を経て、同混合溶媒（2 : 1）に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（R）-5, 11-ジヒドロ-5-[1-（4-メトキシフェネチル）ピロリジン-3

－イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (0.36 g、36%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.74-1.83(1H, m), 2.22-2.31(1H, m), 2.39-2.43(1H, m), 2.49-2.61(2H, m), 2.63-2.76(3H, m), 2.78-2.85(1H, m), 3.19-3.24(1H, m), 3.78(3H, s), 4.67-4.74(1H, m), 5.30-5.50(2H, b), 6.72-6.84(3H, m), 6.80(2H, d, J=8.7Hz), 6.94-6.96(1H, m), 7.04-7.12(2H, m), 7.08(2H, d, J=8.7Hz), 7.27-7.33(2H, m)

(R)－5, 11－ジヒドロ－5－[1－(4－メトキシフェネチル) ピロリジン－3－イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R)－5, 11－ジヒドロ－5－[1－(4－メトキシフェネチル) ピロリジン－3－イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (360 mg, 0.9 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に 4 M 塩酸/ジオキサン 2.0 ml を加え、1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノールから再結晶し、標記化合物を白色固体として得た (302 mg、77%)。

融点: 224－226°C

ESI/Mass: 401 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.90-2.10(1H, b), 2.45-2.65(1H, b), 2.93(2H, t, J=6.7Hz), 3.20-3.80(3H, b), 3.42(2H, t, J=6.7Hz), 3.76(3H, s), 5.06(2H, s), 5.80-6.20(2H, b), 6.72-6.75(1H, m), 6.79-6.91(4H, m), 6.97-7.00(1H, m), 7.12-7.20 (4H, m), 7.36-7.42(2H, m)

〔実施例 9〕

(S)－5, 11－ジヒドロ－5－[1－(4－メトキシフェネチル) ピロリジン－3－イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェネチル) ピロリジンの代わりに (R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェネチル) ピロリジンを用い、実施例 8 と同様にして、標記化合物を得た。このものは実施例 8 の化合物と同様の ESI-MS、NMR スペクトルを与えた。

融点：225 - 227°C

〔実施例 10〕

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R) - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) - 3 - ヒドロキシピロリジン

(R) - 3 - ヒドロキシピロリジン (522 mg, 6.0 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に 4 - ジメチルアミノフェネチルトシレート (1.91 g, 6.0 mmol)、炭酸ナトリウム (750 mg, 7.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (40 mg, 0.26 mmol) を加え、90°C で 4 時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去した。残留物を 2M-NaOH とクロロホルムに分配し、有機層を乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ついでジクロロメタンとメタノール (50 : 1) をへて、同混合溶媒 (20 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R) - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) - 3 - ヒドロキシピロリジンが淡黄色油状物として得られた (1.00 g, 71%)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.65-1.80 (1H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 2.64-2.78 (5H, m), 3.79 (6H, s), 2.92-3.00 (1H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 6.6

9(2H, d, J=9.7Hz), 7.08(2H, d, J=9.7Hz)

(S) - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) - 3 - (4 - ニトロベンゾイル
オキシ) ピロリジン

アルゴン気流下で (R) - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) - 3 - ヒド
ロキシピロリジンの無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、トリフェニル
ホスフィン (1.72 g, 5.13 mmol)、4 - ニトロ安息香酸 (0.86
g, 5.13 mmol) を加え、室温で攪拌しながらアゾジカルボン酸ジエチル
エステルの40%トルエン溶液 (2.32 ml, 5.13 mmol) を滴下した。
室温で2時間攪拌し、反応液にエーテル60 mlを加えた後、水、飽和重曹水、
飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を乾燥し、減圧下で溶媒を留去して得られた
残留物に酢酸エチルとヘキサンを加え、析出した結晶を濾去した。濾液を減圧下
で留去した後、残留物をジクロロメタンと1M-HClに分配した。水層に4M
-NaOHを加えて強アルカリ性にした後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を
乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
に付し、溶出液として最初にヘキサンと酢酸エチル (10 : 1) を用い、つい
で同混合溶媒 (3 : 1) をへて (1 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクショ
ンを集め、減圧下に溶媒を留去すると、標記化合物が淡黄色油状物として得られ
た (860 mg, 64%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.99-2.10(1H, m), 2.35-2.56(2H, m), 2.63-2.82(4H, m),
3.79(3H, s), 2.88-2.99(3H, m), 5.43-5.50(1H, m), 6.69(2H, d, J=10.0Hz),
7.09(2H, d, J=10.0Hz), 8.22(2H, d, J=10.0Hz), 8.28(2H, d, J=10.0Hz)

(S) - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) - 3 - ヒドロキシピロリジン

(S) - 1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) - 3 - (4 - ニトロベンゾイ

ルオキシ) ピロリジン (1.00 g、2.70 mmol) をメタノール (20 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml)、水 (10 ml) に溶解し、4 M-LiOH (3 ml) を滴下して、室温で1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を水とエーテルに分配した。有機層を乾燥し、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)-3-ヒドロキシピロリジンが淡黄色固体として得られた (320 mg、62%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.65-1.80(1H, m), 2.15-2.35(2H, m), 2.50-2.56(1H, m), 2.64-2.78(5H, m), 3.79(6H, s), 2.92-3.00(1H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 6.69(2H, d, J=9.7Hz), 7.08(2H, d, J=9.7Hz)

(S)-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)-3-メタンスルフォニルオキシピロリジン

(S)-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)-3-ヒドロキシピロリジン (320 mg、1.37 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、攪拌しながら氷冷下でトリエチルアミン (152 mg、1.50 mmol) とメタンスルフォニルクロリド (164 mg、1.43 mmol) を加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと水に分配し、有機相を乾燥の後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ジクロロメタンとメタノールの混合溶媒 (50 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)-3-メタンスルフォニルオキシピロリジンが淡黄色油状物として得られた (378 mg、88%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.04-2.15(1H, m), 2.26-2.36(1H, m), 2.45-2.52(1H, m), 2.63-2.74(4H, m), 2.82-2.98(3H, m), 2.91(6H, s), 3.02(3H, s), 5.18-5.24 (1H, m), 6.69(2H, d, J=9.7Hz), 7.08(2H, d, J=9.7Hz),

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(160mg、4.0mmol)をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(12ml)に懸濁した。室温で30分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(790mg、4.0mmol)を加え、室温で60分間、さらに50℃で60分間攪拌した。この溶液に(S)-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)-3-メタンスルフォニルオキシピロリジン(378mg、1.21mmol)のジメチルスルホキシド(7ml)溶液を滴下して、50℃で3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル(10:1)を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル(3:1)を経て、同混合溶媒(1:1)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(196mg、39%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.74-1.84(1H, m), 2.22-2.34(1H, m), 2.37-2.43(1H, m), 2.48-2.72(5H, m), 2.80-2.87(1H, m), 2.90(6H, s), 3.21-3.27(1H, m), 4.67-4.76(1H, m), 5.30-5.53(2H, m), 6.68(2H, d, J=9.7Hz), 6.72-6.85(3H, m), 6.95-6.98(1H, m), 7.04(2H, d, J=9.7Hz), 7.05-7.14(2H, m), 7.28-7.34(2H, m)

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-[(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・

2 塩酸塩

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (196 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 4 M 塩酸 / 酢酸エチル 1.0 ml を加え、1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を淡黄色固体として得た (205 mg, 89%)。

融点 219 - 220 °C

ESI / Mass : 414 [M + H⁺]

NMR (CD₃OD) δ : 1.90-2.25 (1H, b), 2.40-2.73 (1H, b), 3.03-3.18 (2H, m), 3.24-3.42 (2H, m), 3.28 (6H, s), 3.45-3.54 (2H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 4.08-4.12 ((1H, m), 5.02-5.17 (1H, m), 5.80-6.30 (2H, b), 6.71-7.06 (4H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.61-7.64 (2H, m)

〔実施例 11〕

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(S) - 3 - (4 - ニトロベンゾイルオキシ) - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ピロリジン

(S) - 3 - (4 - ニトロベンゾイルオキシ) ピロリジン (472 mg, 2.00 mmol) のアセトニトリル (25 ml) 溶液に 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピルメシレート (732 mg, 3.00 mmol)、炭酸ナトリウム (320 mg, 3.00 mmol)、ヨウ化ナトリウム (30 mg, 0.20 mmol) を加え、90 °C で 6 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下に留去した。残留物

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にヘキサンと酢酸エチル（10：1）を用い、ついで同混合溶媒（1：1）に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（S）-3-（4-ニトロベンゾイルオキシ）-1-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕ピロリジンが淡黄色油状物として得られた（507mg、66%）。

NMR(CDCl₃) δ : 1.82(2H, q, J=8.7Hz), 1.96-2.07(1H, m), 2.23-2.55(4H, m), 2.61(2H, t, J=8.7Hz), 2.85-2.90(3H, m), 3.79(3H, s), 4.90-4.97 (1H, m), 6.83(2H, d, J=9.3Hz), 7.10(2H, d, J=9.3Hz), 8.21(2H, d, J=9.7Hz), 8.27(2H, d, J=9.3Hz)

（S）-3-ヒドロキシ-1-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕ピロリジン

（S）-3-（4-ニトロベンゾイルオキシ）-1-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕ピロリジン（507mg、1.32mmol）をメタノール（10ml）に溶解し、1M-NaOH（1.5ml）を滴下して、室温で1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥し、減圧下に溶媒を留去すると、（S）-3-ヒドロキシ-1-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕ピロリジンが淡黄色油状物として得られた（310mg、100%）。

NMR(CDCl₃) δ : 1.78-1.91(3H, m), 2.15-2.26(1H, m), 2.32-2.40(1H, m), 2.52-2.64(5H, m), 2.83-2.86(1H, m), 2.99-3.07(1H, m), 3.79(3H, s), 4.44-4.50 (1H, m), 6.83(2H, d, J=9.7Hz), 7.10(2H, d, J=9.7Hz)

（S）-3-メタンスルフォニルオキシ-1-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕ピロリジン

(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ピロリジン (310 mg、1.32 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、攪拌しながら氷冷下でトリエチルアミン (173 mg、1.71 mmol) とメタンсульフォニルクロリド (196 mg、1.71 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと水に分配し、有機層を乾燥の後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ジクロロメタンとメタノールの混合溶媒 (50 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S) - 3 - メタンсульフォニルオキシ - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ピロリジンが淡黄色油状物として得られた (336 mg、81%)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.79(2H, q, J=8.3Hz), 2.02-2.12(1H, m), 2.24-2.33(1H, m), 2.38-2.50(3H, m), 2.59(2H, t, J=8.3Hz), 2.75-2.91(3H, m), 3.01(3H, s), 3.79(3H, s), 5.17-5.24 (1H, m), 6.83(2H, d, J=9.7Hz), 7.10(2H, d, J=9.7Hz)

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (32 mg、0.81 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (6 ml) に懸濁した。室温で30分間攪拌した後、5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (142 mg、0.74 mmol) を加え、室温で40分間、さらに50℃で40分間攪拌した。この溶液に (S) - 3 - メタンсульフォニルオキシ - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] ピロリジン (254 mg、0.81 mmol) のジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を滴下して、50℃で5時間

攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ヘキサンと酢酸エチル（１：１）の溶媒で抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にジクロロメタンを用い、ついでジクロロメタンとメタノール（５０：１）に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（Ｒ）－５，１１－ジヒドロ－５－〔１－〔３－（４－メトキシフェニル）プロピル〕ピロリジン－３－イル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた（７８ｍｇ、２５％）。

NMR(CDCl₃) δ : 1.74-1.83(3H, m), 2.22-2.31(1H, m), 2.39-2.43(1H, m), 2.49-2.61(2H, m), 2.63-2.76(3H, m), 2.78-2.85(1H, m), 3.19-3.24(1H, m), 3.78(3H, s), 4.67-4.74(1H, m), 5.30-5.50(2H, b), 6.72-6.84(3H, m), 6.80(2H, d, J=8.7Hz), 6.94-6.96(1H, m), 7.04-7.12(2H, m), 7.08(2H, d, J=8.7Hz), 7.27-7.33(2H, m)

（Ｒ）－５，１１－ジヒドロ－５－〔１－〔３－（４－メトキシフェニル）プロピル〕ピロリジン－３－イル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピン塩酸塩

（Ｒ）－５，１１－ジヒドロ－５－〔１－〔３－（４－メトキシフェニル）プロピル〕ピロリジン－３－イル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピン（７８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液に２Ｍ塩酸／エチルエーテル３．０ｍｌを加え、１時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を淡黄色固体として得た（７３ｍｇ、８６％）。

ESI/Mass: 401 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.96(3H, b), 2.19(1H, b), 2.34(1H, b), 2.60(1H, b),

3.09-3.25(3H, m), 3.49-3.58, 1H, m), 3.63-3.71(2H, m), 3.74(3H, s), 3.98-4.07(1H, m), 5.00(1H, b), 5.09(1H, b), 6.69-6.75(1H, m), 6.79-6.91(4H, m), 6.97-7.00(1H, m), 7.12-7.20 (4H, m), 7.35-7.40(2H, m)

〔実施例 12〕

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(S) - 3 - (4 - ニトロベンゾイルオキシ) - 1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェネチル) ピロリジン

(S) - 3 - (4 - ニトロベンゾイルオキシ) ピロリジン (472 mg、2.00 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に 3, 4 - メチレンジオキシフェネチルメシレート (568 mg、2.30 mmol)、炭酸ナトリウム (245 mg、2.30 mmol)、ヨウ化ナトリウム (20 mg、0.13 mmol) を加え、90℃で8時間加熱還流した後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にヘキサンと酢酸エチル (10 : 1) を用い、ついで同混合溶媒 (1 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S) - 3 - (4 - ニトロベンゾイルオキシ) - 1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェネチル) ピロリジンが淡黄色油状物として得られた (474 mg、62%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.98-2.09(1H, m), 2.35-2.55(2H, m), 2.63-2.79(4H, m), 2.86-2.98(3H, m), 5.43-5.49 (1H, m), 5.92(2H, s), 6.64-6.74(3H, m), 8.22(2H, d, J=9.7Hz), 8.28(2H, d, J=9.7Hz)

(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェネチル) ピロリ

ジン

(S)-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン(474 mg、1.23 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、1M-NaOH(1.5 ml)を滴下して、室温で1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥し、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-3-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジンが淡黄色固体として得られた(281 mg、97%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.75-1.85(1H, m), 2.16-2.27(1H, m), 2.36-2.44(1H, m), 2.58-2.63(1H, m), 2.72-2.86(5H, m), 2.99-3.06(1H, m), 4.32-4.38(1H, m), 5.92(2H, s), 6.64-6.74(3H, m)

(S)-3-メタンスルフォニルオキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン

(S)-3-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン(281 mg、1.19 mmol)をジクロロメタン(8 ml)に溶解し、攪拌しながら氷冷下でトリエチルアミン(162 mg、1.60 mmol)とメタンスルフォニルクロリド(183 mg、1.60 mmol)を加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと水に分配し、有機層を乾燥の後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ジクロロメタンとメタノールの混合溶媒(50:1)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-3-メタンスルフォニルオキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物として得られた(359 mg、97%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.04-2.15(1H, m), 2.26-2.38(1H, m), 2.45-2.53(1H, m), 2.63-2.76(4H, m), 2.81-2.98(3H, m), 3.02(3H, s), 5.18-5.25 (1H, m), 5.92(2H, s), 6.63-6.74(3H, m)

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(46mg、1.15mmol)をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(6ml)に懸濁した。室温で25分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(197mg、1.0mmol)を加え、室温で25分間、さらに50℃で25分間攪拌した。この溶液に(S)-3-メタンсульホニルオキシ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン(359mg、1.15mmol)のジメチルスルホキシド(3ml)溶液を滴下して、50℃で90分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル(2:1)を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル(1:2)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(63mg、15%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.74-1.85(1H, m), 2.21-2.35(1H, m), 2.38-2.44(1H, m), 2.49-2.59(2H, m), 2.61-2.72(3H, m), 2.77-2.85(1H, m), 3.18-3.27(1H, m), 4.66-4.75(1H, m), 5.35(1H, b), 5.43(1H, b), 5.91(2H, s), 6.60-6.84(6H, m), 6.94-6.97(1H, m), 7.05-7.13(2H, m), 7.26-7.34(2H, m)

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(63 mg、0.15 mmol)のジクロロメタン溶液に2 M塩酸/エチルエーテル3.0 mlを加え、1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を白色固体として得た(62 mg、91%)。

融点: 229-231°C

ESI/Mass: 401 [M+H⁺]

NMR(DMSO) δ : 1.80(1H, b), 1.96(1H, b), 2.33(1H, b), 2.84-2.94(4H, b), 3.16(1H, b), 3.49(1H, b), 3.56(1H, b), 3.93(1H, b), 4.93(1H, b), 5.04(1H, b), 5.97(2H, s), 6.67-6.70(2H, m), 6.76-6.84(4H, m), 6.98-7.24(3H, m), 7.35-7.48 (2H, m)

〔実施例13〕

(R)-5-[1-(4-クロロフェネチル)ピロリジン-3-イル]-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

(S)-1-(4-クロロフェネチル)-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)ピロリジン

(S)-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)ピロリジン(472 mg、2.00 mmol)のアセトニトリル(10 ml)溶液に4-クロロフェネチルトシレート(683 mg、2.20 mmol)、炭酸ナトリウム(236 mg、2.20 mmol)、ヨウ化ナトリウム(20 mg、0.13 mmol)を加え、90°Cで8時間加熱還流した後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にヘキサンと酢酸エチル（10：1）を用い、ついで同混合溶媒（1：1）に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（S）-1-（4-クロロフェネチル）-3-（4-ニトロベンゾイルオキシ）ピロリジンが淡黄色油状物として得られた（315mg、42%）。

NMR(CDCl₃) δ : 1.99-2.09(1H, m), 2.33-2.56(3H, m), 2.64-2.84(4H, m), 2.90-2.97(2H, m), 5.42-5.49 (1H, m), 7.14(2H, d, J=9.3Hz), 7.24(2H, d, J=9.3Hz), 8.21(2H, d, J=9.7Hz), 8.29(2H, d, J=9.7Hz)

（S）-1-（4-クロロフェネチル）-3-ヒドロキシピロリジン

（S）-1-（4-クロロフェネチル）-3-（4-ニトロベンゾイルオキシ）ピロリジン（315mg、0.84mmol）をメタノール（10ml）に溶解し、1M-NaOH（1ml）を滴下して、室温で1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥し、減圧下に溶媒を留去すると、（S）-1-（4-クロロフェネチル）-3-ヒドロキシピロリジンが淡黄色油状物として得られた（190mg、100%）。

NMR(CDCl₃) δ : 1.75-1.85(1H, m), 2.16-2.27(1H, m), 2.36-2.44(1H, m), 2.58-2.63(1H, m), 2.72-2.86(5H, m), 2.99-3.06(1H, m), 4.32-4.38(1H, m), 6.83(2H, d, J=9.7Hz), 7.12(2H, d, J=9.7Hz)

（S）-1-（4-クロロフェネチル）-3-メタンスルフォニルオキシピロリジン

（S）-1-（4-クロロフェネチル）-3-ヒドロキシピロリジン（190mg、0.84mmol）をジクロロメタン（6ml）に溶解し、攪拌しながら氷冷下でトリエチルアミン（110mg、1.09mmol）とメタンスルフォ

ニルクロリド (125 mg, 1.09 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと水に分配し、有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、ジクロロメタンとメタノールの混合溶媒 (50 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-1-(4-クロロフェネチル)-3-メタンсульフォニルオキシピロリジンが淡黄色油状物として得られた (252 mg, 99%)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.04-2.15 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 2.66-2.99 (7H, m), 3.01 (3H, s), 5.17-5.25 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=9.3Hz), 7.24 (2H, d, J=9.3Hz)

(R)-5-[1-(4-クロロフェネチル)ピロリジン-3-イル]-5,11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (34 mg, 0.87 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (4 ml) に懸濁した。室温で25分間攪拌した後、5,11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (152 mg, 0.77 mmol) を加え、室温で25分間、さらに50℃で25分間攪拌した。この溶液に (S)-1-(4-クロロフェネチル)-3-メタンсульフォニルオキシピロリジン (252 mg, 0.83 mmol) のジメチルスルホキシド (2 ml) 溶液を滴下して、50℃で90分間攪拌した。反応液を氷冷浴中の水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (2 : 1) を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル (1 : 2) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5-[1-(4-クロロフェネチル)ピロリジン-3-

イル] - 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (44 mg、14%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.75-1.85(1H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.24-2.38(1H, m), 2.41-2.55(1H, m), 2.66-2.99(6H, m), 4.66-4.74(1H, m), 5.35(1H, b), 5.42(1H, b), 6.72-6.85(2H, m), 7.05-7.12(5H, m), 7.21-7.34(5H, m)

(R) - 5 - [1 - (4-クロロフェネチル) ピロリジン-3-イル] - 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R) - 5 - [1 - (4-クロロフェネチル) ピロリジン-3-イル] - 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (44 mg, 0.11 mmol) のジクロロメタン溶液に 2 M 塩酸/エチルエーテル 2.0 ml を加え、1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を淡黄色固体として得た (42 mg、87%)。

融点: 238 - 240 °C

ESI/Mass: 401 [M+H⁺]

NMR(DMSO) δ : 1.80(1H, b), 1.98(1H, b), 2.30(1H, b), 2.94-2.99(4H, m), 3.39(2H, b), 3.52(1H, b), 3.59(1H, b), 4.93(1H, b), 5.05(1H, b), 6.68-6.89(3H, m), 6.99-7.29(5H, m), 7.37-7.49(4H, m)

〔実施例 14〕

5, 11-ジヒドロ-5 - [2 - [N - (4-メトキシフェネチル) - N-メチルアミノ] エチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5 - (エトキシカルボメチル) ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(0.99 g、24 mmol)をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(5.0 ml)に懸濁し、5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン(4.0 g、20.3 mmol)を加え、室温で90分間攪拌した。この溶液にブロム酢酸エチル(5.01 g、30 mmol)のジメチルスルホキシド(10 ml)溶液を滴下して、室温で60分間、40℃で3時間攪拌した。反応液を氷冷した5%硫酸水素カリウム水溶液中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンを用い、ついで酢酸エチルとヘキサン(1:11)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5,11-ジヒドロ-5-(エトキシカルボメチル)ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンが淡黄色固体として得られた(2.29 g、40.5%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.14(3H, t, J=8.0Hz), 4.13(2H, q, J=8.0Hz), 4.49(2H, s), 5.29(2H, s), 6.75-6.86(3H, m), 6.90-7.12(3H, m), 7.16-7.28(2H, m)

5,11-ジヒドロ-5-(2-ヒドロキシエチル)ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン

アルゴン気流下、水素化リチウムアルミニウム0.76 g(20 mmol)を20 mlの乾燥エーテル中に懸濁し、これに5,11-ジヒドロ-5-(エトキシカルボメチル)ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン(2.29 g、8.09 mmol)の乾燥エーテル(20 ml)溶液を、エーテルの穏和な還流を維持する速度で滴下した後、40℃で3時間還流した。室温まで冷却し、3 mlの無水硫酸ナトリウム飽和溶液、および6 mlの酢酸エチルを加え、沈殿を濾去後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

一に付し、酢酸エチルとヘキサン（１：３）の混合溶媒を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を溜去すると、５，１１－ジヒドロ－５－（２－ヒドロキシエチル）ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピンが、淡黄色油状物質として得られた（０．９９ｇ，５１％）。

NMR(CDCl₃) δ : 1.76(1H, b), 3.78(2H, t, J=6.3Hz), 3.93(2H, t, J=6.3Hz), 5.31(2H, s), 6.75-6.85(3H, m), 6.93-7.10(3H, m), 7.20-7.32(2H, m)

５，１１－ジヒドロ－５－〔２－（４－メチルフェニルスルホニル）オキシエチル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピン

５，１１－ジヒドロ－５－（２－ヒドロキシエチル）ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピン ０．９９ｇ（４．１mmol）を無水ピリジン ６ml に溶解し、p-トルエンスルホニルクロリド ０．９４ｇ（４．９mmol）を加え、室温で ６時間攪拌した後、減圧下に溶媒を溜去した。残留物をジクロロメタンに溶解し、５％硫酸水素カリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧溜去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として酢酸エチルとヘキサン（１：３）の混合液を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を溜去すると、５，１１－ジヒドロ－５－〔２－（４－メチルフェニルスルホニル）オキシエチル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピンが淡黄色油状物質として得られた（１．２５ｇ，７６．６％）。

NMR(CDCl₃) δ : 2.40(3H, s), 4.02(2H, t, J=6.3Hz), 4.21(2H, t, J=6.3Hz), 5.33(2H, s), 6.72-6.85(4H, m), 6.97-7.06(2H, m), 7.20-7.30(2H, m), 7.24(2H, d, J=9.0Hz), 7.64(2H, d, J=9.0Hz)

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-メトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アセトニトリル(20 ml)中に5, 11-ジヒドロ-5-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)オキシエチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(650 mg、1.65 mmol)、N-メチル-4-メトキシフェネチルアミン(290 mg、1.76 mmol)、炭酸ナトリウム(195 mg、1.84 mmol)、ヨウ化ナトリウム(25 mg、0.17 mmol)を加え、90°Cで6時間加熱還流し、減圧下に溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初に酢酸エチルとヘキサン(6:1)を用い、ついで酢酸エチルとヘキサン(1:1)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-メトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(423 mg、66%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.30(3H, s), 2.51-2.62(4H, m), 2.64(2H, t, J=7.7Hz), 3.78(3H, s), 3.88(2H, t, J=7.7Hz), 5.27(2H, s), 6.75-6.88(5H, m), 7.01-7.16(5H, m), 7.28-7.35(2H, m)

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-メトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-メトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(423 mg、1.09 mmol)のジクロロメタン(10 ml)溶液に4M塩酸/ジオキサン

3 ml を加え、1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル、ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、標記化合物を白色固体として得た (389 mg、84%)。

融点: 139 – 140 °C

ESI/Mass : 389 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 2.85-2.94 (2H, b), 2.96(3H, s), 3.32-3.40(2H, b), 3.40-3.48(2H, b), 3.76(3H, b), 4.21(2H, t, J=1.7Hz), 5.28(2H, s), 6.79-6.93(3H, m), 6.84(2H, d, J=7.3Hz), 7.07-7.15(2H, m), 7.09(2H, d, J=7.3Hz), 7.23-7.42(3H, m)

〔実施例 15〕

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(3-メトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-(カルボキシメチル)ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (3.60 g、90 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (130 ml) に懸濁し、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (14.8 g、75.0 mmol) を加え、室温で60分間攪拌した。この溶液にプロモ酢酸エチル (16.7 g、150 mmol) のジメチルスルホキシド (30 ml) 溶液を滴下して、室温で70分間、50 °Cで2時間攪拌した。反応液を氷冷した5%硫酸水素カリウム水溶液中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を200 mlのメタノールに溶解し、4 Mの水酸化ナトリウム水溶液200 mlを加えて室

温で1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水層に6M塩酸40mlを加え、pH1とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初に酢酸エチルとヘキサン(5:1)を用い、ついで酢酸エチルとヘキサン(1:3)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-(カルボキシメチル)ジベンゾ[*b*, *e*][1, 4]オキサゼピンが淡黄色固体として得られた(6.40g, 33.5%)。

ESI/Mass: 256 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 4.60(2H, s), 5.32(2H, s), 6.85-6.92(4H, m), 7.04-7.11(2H, m), 7.25-7.34(2H, m)

5, 11-ジヒドロ-5-(N-メチルカルボキサミドメチル)ジベンゾ[*b*, *e*][1, 4]オキサゼピン

5, 11-ジヒドロ-5-(カルボキシメチル)ジベンゾ[*b*, *e*][1, 4]オキサゼピン(6.40g, 25.1mmol)をジクロロメタン150mlに溶解し、オキサリルクロライドの2Mジクロロメタン溶液25mlとジメチルフォルムアミド5滴を加え、室温で2時間攪拌した。この溶液を氷冷下で攪拌した2Mメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液50mlに滴下し、氷冷下で90分間攪拌した。この溶液を飽和重曹水で洗浄し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にジクロロメタンを用い、ついでジクロロメタンとメタノール(20:1)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-(N-メチルカルボキサミドメチル)ジベンゾ[*b*, *e*][1, 4]オキサゼピンが淡黄色固体として得られた(4.05g, 60.%)

2%)。

ESI/Mass : 269 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 2.78(3H, d, J=5.0Hz), 4.44(2H, s), 5.29(2H, s), 6.50(1H, b), 6.92-7.09(6H, m), 7.13-7.29(2H, m)

5, 11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチルアミノ)エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、水素化リチウムアルミニウム2.48g(64mmol)を100mlの乾燥テトラヒドロフラン中に懸濁し、これに5, 11-ジヒドロ-5-(N-メチルカルボキサミド)メチルジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(4.04g, 15.1mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(30ml)溶液を室温で滴下した後、4時間加熱還流した。室温まで冷却し、3mlの無水硫酸ナトリウム飽和溶液、および150mlの酢酸エチルを加えてよく攪拌し、沈殿を濾去後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、0.2Mの塩酸で抽出した。水層に4M水酸化ナトリウム水溶液22mlを加えてpH11とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去すると5, 11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチルアミノ)エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが、淡黄色油状物質として得られた(2.26g, 56%)。

ESI/Mass : 255 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.56((1H, b), 2.38(3H, s), 2.84(2H, t, J=7.0Hz), 3.89(2H, t, J=7.0Hz), 5.31(2H, s), 6.78-6.84(2H, m), 7.02-7.14(4H, m), 7.26-7.31(2H, m)

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(3-メトキシフェネチル)-N-メチ

ルアミノ〕エチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン

アセトニトリル (25 ml) 中に 5, 11-ジヒドロ-5-〔2-〔N-メチルアミノ〕エチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン (349 mg、1.37 mmol)、3-メトキシフェネチルメシレート (450 mg、1.96 mmol)、炭酸ナトリウム (208 mg、1.96 mmol)、ヨウ化ナトリウム (20 mg、0.13 mmol) を加え、90℃で6時間加熱還流し、減圧下に溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンとヘキサン (1:2) を用い、ついでジクロロメタンに変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-〔2-〔N- (3-メトキシフェネチル) -N-メチルアミノ〕エチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (275 mg、52%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.30(3H, s), 2.55-2.64(4H, m), 2.64(2H, t, J=8.0Hz), 3.71(3H, s), 3.88(2H, t, J=8.0Hz), 5.27(2H, s), 6.67-6.84(6H, m), 7.00-7.05(2H, m), 7.11-7.33(4H, m)

5, 11-ジヒドロ-5-〔2-〔N- (3-メトキシフェネチル) -N-メチルアミノ〕エチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-〔2-〔N- (3-メトキシフェネチル) -N-メチルアミノ〕エチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン (275 mg、0.71 mmol) に 2M塩酸/エチルエーテル 5 ml を加え、1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を黄色固体として得た (220 mg、73%)。

ESI/Mass : 389 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 2.84(3H, d, J=5.3Hz), 3.07-3.20(4H, m), 3.37-3.41(2H, m), 3.77(3H, s), 4.25-4.34(2H, m), 4.41-4.50(2H, m), 5.21(2H, s), 6.72-6.93(6H, m), 7.06-7.11(2H, m), 7.17-7.26(3H, m), 7.33-7.38(1H, m)

〔実施例 16〕

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アセトニトリル(25ml)中に5, 11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチルアミノ)エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(245mg、0.96mmol)、3-(4-メトキシフェニル)プロピルメシレート(353mg、1.45mmol)、炭酸ナトリウム(154mg、1.45mmol)、ヨウ化ナトリウム(20mg、0.13mmol)を加え、90℃で6時間加熱還流し、減圧下に溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンとヘキサン(1:2)を用い、ついでジクロロメタンに変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(101mg、26%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.66(2H, q, J=8.3Hz), 2.21(3H, s), 2.31(2H, t, J=8.3 Hz), 2.49(2H, t, J=8.3Hz), 2.58(2H, t, J=7.7Hz), 3.78(3H, s), 3.86(2H, t, J=7.7Hz), 5.30(2H, s), 6.77-6.85(5H, m), 7.00-7.05(4H, m), 7.11-7.34(3H, m)

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (101mg、0.25mmol) に 2M塩酸/エチルエーテル 5ml を加え、1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を黄色固体として得た (84mg、77%)。

ESI/Mass : 389 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 2.20-2.22(2H, m), 2.55-2.70(4H, m), 2.75(3H, d, J=5.0Hz), 2.81-2.91(1H, m), 3.01-3.16(2H, m), 3.21-3.31(1H, m), 3.78(3H, s), 4.21-4.42(2H, m), 5.23(1H, d, J=14.0Hz), 5.25(1H, d, J=14.0Hz), 6.78-6.92(5H, m), 7.00-7.18(4H, m), 7.25-7.38(3H, m)

〔実施例 17〕

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-メチル-N-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)アミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-メチル-N-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル) アミノ] エチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アセトニトリル (25 ml) 中に 5, 11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチルアミノ) エチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (254 mg, 1.00 mmol)、3, 4-メチレンジオキシフェネチルメシレート (366 mg, 1.50 mmol)、炭酸ナトリウム (160 mg, 1.50 mmol)、ヨウ化ナトリウム (20 mg, 0.13 mmol) を加え、70℃で22時間加熱攪拌し、減圧下に溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンとヘキサン (1:2) を用い、ついでジクロロメタンに、その後ジクロロメタンとメタノール (100:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-メチル-N-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル) アミノ] エチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (282 mg, 70%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.28(3H, s), 2.49-2.60(4H, m), 2.63(2H, t, J=7.7Hz), 3.87(2H, t, J=7.7Hz), 5.27(2H, s), 5.91(2H, s), 6.54-6.85(6H, m), 7.00-7.13(3H, m), 7.25-7.34(2H, m)

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-メチル-N-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル) アミノ] エチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)-N-メチルアミノ] エチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

(282 mg、0.70 mmol) に 2 M 塩酸/エチルエーテル 5 ml を加え、1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を黄色固体として得た (246 mg、80%)。

ESI/Mass : 389 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 2.83(3H, d, J=3.7Hz), 3.01-3.18(4H, m), 3.27-3.40(2H, m), 4.24-4.34(2H, m), 4.39-4.49(2H, m), 5.23(2H, s), 5.93(2H, s), 6.60-6.72(3H, m), 6.83-6.93(3H, m), 7.06-7.11(2H, m), 7.18-7.28(2H, m), 7.34-7.39(1H, m)

〔実施例 18〕

5-[2-[N-(4-クロロフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン塩酸塩

5-[2-[N-(4-クロロフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン

アセトニトリル (25 ml) 中に 5,11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチルアミノ)エチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン (254 mg、1.00 mmol)、4-クロロフェネチルメシレート (352 mg、1.50 mmol)、炭酸ナトリウム (160 mg、1.50 mmol)、ヨウ化ナトリウム (20 mg、0.13 mmol) を加え、70℃で 22 時間加熱攪拌し、さらに 90℃で 6 時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、その後ジクロロメタンとメタノール (100 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下

に溶媒を留去すると、5-[2-[N-(4-クロロフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(171mg、44%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.28(3H, s), 2.53-2.61(4H, m), 2.63(2H, t, J=7.7Hz), 3.85(2H, t, J=7.7Hz), 5.25(2H, s), 6.67-6.84(3H, m), 6.99-7.12(5H, m), 7.19-7.33(4H, m)

5-[2-[N-(4-クロロフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン塩酸塩

5-[2-[N-(4-クロロフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン(282mg、0.70mmol)に2M塩酸/エチルエーテル5mlを加え、1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジクロロメタン、エチルエーテルの混合溶媒から再結晶して標記化合物を淡緑色結晶として得た(163mg、87%)。

融点: 188-191°C

ESI/Mass: 389 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 2.84(3H, d, J=5.3Hz), 3.08-3.22(4H, m), 3.26-3.39(2H, m), 4.24-4.34(1H, m), 4.42-4.52(1H, m), 5.21(2H, s), 6.83-6.95(3H, m), 7.05-7.11(4H, m), 7.17-7.27(4H, m), 7.33-7.39(1H, m)

〔実施例19〕

5,11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン2塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アセトニトリル(20 ml)中に5, 11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチルアミノ)エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(254 mg、1.00 mmol)、4-ジメチルアミノフェネチルメシレート(365 mg、1.50 mmol)、炭酸ナトリウム(160 mg、1.50 mmol)、ヨウ化ナトリウム(20 mg、0.13 mmol)を加え、90℃で7時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、その後ジクロロメタンとメタノール(100:1)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(184 mg、46%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.30(3H, s), 2.50-2.61(4H, m), 2.65(2H, t, J=8.0Hz), 2.90(6H, s), 3.89(2H, t, J=8.0Hz), 5.28(2H, s), 6.64-6.68(2H, m), 6.77-6.85(3H, m), 6.98-7.14(5H, m), 7.25-7.34(2H, m)

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン2塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(4-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(184 mg、0.46 mmol)に2M塩酸/エチルエーテル5 mlを加え、1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を淡緑色結晶として得た(194 m

g、89%)。

融点：111-113°C

ESI/Mass：389 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ：2.88(3H, d, J=5.0Hz), 3.14(6H, s), 3.16-3.28(4H, m), 3.32-3.42(2H, m), 4.23-4.33(1H, m), 4.43-4.53(1H, m), 5.22(1H, d, J=14.0Hz), 5.25(1H, d, J=14.0Hz), 6.84-6.95(3H, m), 7.06-7.11(2H, m), 7.17-7.25(2H, m), 7.33-7.38(3H, m), 7.68-7.70(2H, m)

〔実施例20〕

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(3-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン2塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(3-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アセトニトリル(20ml)中に5, 11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチルアミノ)エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(254mg、1.00mmol)、3-ジメチルアミノフェネチルメシレート(312mg、1.30mmol)、炭酸ナトリウム(140mg、1.30mmol)、ヨウ化ナトリウム(20mg、0.13mmol)を加え、90°Cで10時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にジクロロメタンを用い、その後ジクロロメタンとメタノール(50:1)に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(3-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが得られた。

ルアミノ〕エチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(296mg、74%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.32(3H, s), 2.58-2.64(4H, m), 2.66(2H, t, J=7.7Hz), 2.91(6H, s), 3.89(2H, t, J=7.7Hz), 5.28(2H, s), 6.48-6.62(3H, m), 6.78-6.85(3H, m), 6.96-7.05(2H, m), 7.10-7.15(2H, m), 7.25-7.33(2H, m)

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(3-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ〕エチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン2塩酸塩

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-(3-ジメチルアミノフェネチル)-N-メチルアミノ〕エチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン(296mg、0.74mmol)に2M塩酸/エーテル5mlを加え、1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物を淡緑色結晶として得た(285mg、81%)。

融点: 97-98℃

ESI/Mass: 389 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 2.89(3H, d, J=2.7Hz), 3.17(6H, s), 3.20-3.32(4H, m), 3.37-3.47(2H, m), 4.22-4.32(1H, m), 4.41-4.51(1H, m), 5.24(1H, d, J=14.0Hz), 5.26(1H, d, J=14.0Hz), 6.82-6.93(3H, m), 7.05-7.10(2H, m), 7.17-7.26(2H, m), 7.32-7.51(3H, m), 7.62-7.91(2H, m)

以下に製剤例を記載する。

〔製剤例1〕

下記混合物を常法に従って混合し、打錠することにより、1錠当たり主薬50mgを含有する錠剤を得た。

実施例 1、8 又は 14 の化合物	50 mg
乳糖	200 mg
結晶セルロース	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

〔製剤例 2〕

下記混合物を常法に従って造粒し、顆粒剤とした。

実施例 1、8 又は 14 の化合物	50 mg
乳糖	90 mg
トウモロコシ澱粉	60 mg
タルク	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg

次に本発明化合物の薬理試験について記載する。

〔試験例 1〕

In vitro カルシウムチャネル拮抗作用（血管）

C r j : CD 雄性ラット（8 週齢～12 週齢）の胸部大動脈を摘出し、らせん標本を作製した。この血管標本を混合ガス（酸素 95%、二酸化炭素 5%）を通気した 37℃のタイロッド液中に懸垂した。血管の張力変化は、トランスデューサーを介し、ペン書きレコーダー上に等尺性を記録した。高カリウム収縮は、栄養液をタイロッド液からカリウム-タイロッド液（94.6 mMのNaCl、45.0 mMのKCl、1.8 mMのCaCl₂、1.04 mMのMgCl₂、0.4 mMのNaH₂PO₄、11.9 mMのNaHCO₃、5.55 mMのグルコース）に置換することにより惹起させた。被験化合物の高カリウム収縮抑制作用は、30 分前

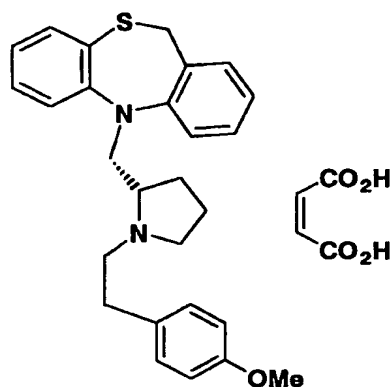
処置により評価した。なお、比較物質としてヨーロッパ特許第0404359A 1号に記載された化合物A及び国際特許第9733885A1に記載された化合物Bを用いた。カルシウムチャネル拮抗活性としての結果は、被験化合物 10^{-7} Mにおける高カルシウム収縮に対する抑制率(%)として表した。又、収縮の50%抑制を示す被験化合物濃度(IC_{50} 値)として表1に示した。

表1 カルシウムチャネル拮抗作用(血管)

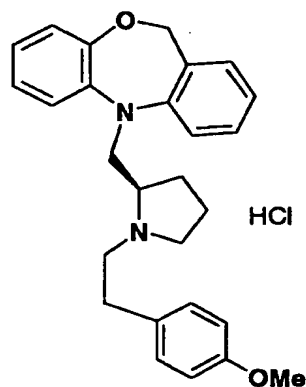
被験化合物	抑制率(%) (濃度 10^{-7} Mで)	IC_{50} (nM)
実施例 1	38	165
実施例 3	33	—
実施例 4	32	—
実施例 5	27	—
実施例 6	25	—
実施例 7	23	—
実施例 8	52	92
実施例 10	59	—
実施例 11	61	—
実施例 12	51	—
実施例 13	38	—
実施例 14	43	119
実施例 15	29	—
実施例 16	28	—
実施例 17	30	—
実施例 18	34	—

実施例	19	39	—
実施例	20	28	—
化合物	A	9	530
化合物	B	17	241

化合物A



化合物B



〔試験例2〕 In vitro カルシウムチャネル拮抗作用（回腸）

Crj : CD雄性ラット（8週齢～12週齢）の回腸を回盲部より3cmの部分から摘出した。この回腸標本を混合ガス（酸素95%、二酸化炭素5%）を通気した37℃のタイロード液中に懸垂した。回腸の張力変化は、トランスデューサーを介し、ペン書きレコーダー上に等張性を記録した。高カリウム収縮は、栄養液をタイロード液からカリウム-タイロード液（94.6 mMのNaCl、45.0 mMのKCl、1.8 mMのCaCl₂、1.04 mMのMgCl₂、0.4 mMのNaH₂PO₄、11.9 mMのNaHCO₃、5.55 mMのグルコース）に置換することにより惹起させた。被験化合物の高カリウム収縮抑制作用は、30分前処置により評価した。なお、比較物質としてヨーロッパ特許第0404359A1号に記載された化合物A及び国際特許第9733885A1に記載された化合物Bを用いた。カルシウムチャネル拮抗活性としての結果は、被験化合物10⁻⁷

Mにおける高カルシウム収縮に対する抑制率(%)として表した。また、収縮の50%抑制を示す被験化合物濃度(IC₅₀値)として表2に示した。

表2 カルシウムチャネル拮抗作用(回腸)

被験化合物	抑制率(%) (濃度 10^{-7} Mで)	IC ₅₀ (nM)
実施例 1	90	44
実施例 3	61	—
実施例 4	64	—
実施例 5	66	—
実施例 6	75	—
実施例 7	78	—
実施例 8	100	18
実施例 10	116	—
実施例 11	83	—
実施例 12	77	—
実施例 13	76	—
実施例 14	105	35
実施例 15	82	—
実施例 16	82	—
実施例 17	78	—
実施例 18	70	—
実施例 19	76	—
実施例 20	50	—
化合物 A	48	120

化合物 B

6 7

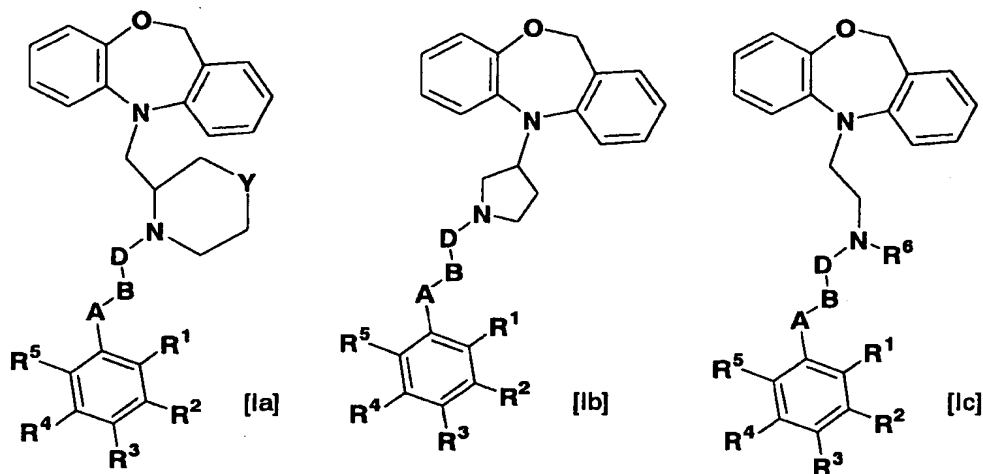
4 6

表 1 及び 2 に示した結果から明らかであるように、本発明化合物は、優れたカルシウムチャネル拮抗効果を有し、特に腸管選択性が高いカルシウムチャネル拮抗薬であることが確認された。

以上の試験例から明らかなように、本発明化合物は消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤、予防薬として優れた効果を発揮し得る。

請求の範囲

1. 一般式〔I a〕、〔I b〕又は〔I c〕で表される5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。



〔式中、 $R^1 \sim R^5$ は同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基を表すか、又は R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 、 R^3 と R^4 、若しくは R^4 と R^5 は一緒になって $-O(CH_2)_n$ 、 O -基 (n は1、2又は3) を表し、 R^6 は水素又は低級アルキル基を表し、 Y はメチレン、酸素原子、イオウ原子、又はアルキルアミノ基を表し、 A は CH_2 、 $CHOH$ 、 CO 、又は O のいずれか、 B は CH_2 、 $CHOH$ 又は CO のいずれか、又は $A-B$ が $CH=CH$ を表し、 D は CH_2 、 CH_2-CH_2 又は $CH_2-CH_2-CH_2$ のいずれか、或いは $B-D$ が CH_2 を表す。〕

2. R^2 、 R^3 のうちいずれか一つ、或いは双方がメトキシ基であるか、或いは R^2 と R^3 が一緒になってメチレンジオキシ基を表し、 R^1 及び R^4 、 R^5 が

水素原子である請求項1の5, 11-ジヒドロベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

3. R^3 がメトキシ基であり、 R^1 、 R^2 及び R^4 、 R^5 が水素原子である請求項1の5, 11-ジヒドロベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

4. $R^1 \sim R^6$ のいずれか1つがアミノ基又は低級アルキルアミノ基であり、他が水素原子である請求項1の5, 11-ジヒドロベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

5. A, B-Dの双方がCH₂である請求項1記載の5, 11-ジヒドロベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

6. 一般式〔I a〕において、Yがメチレンである請求項1記載の5, 11-ジヒドロベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

7. 一般式〔I a〕において、Yがメチレンの場合、ピペリジン環の2位の絶対配置がR体であるか、Yがメチレン以外の場合、含窒素6員環の同位置がそれと同等の立体配置である請求項1の5, 11-ジヒドロベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

8. 一般式〔I b〕において、ピロリジン環の3位の絶対配置がR体である請求項1記載の5, 11-ジヒドロベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

9. 一般式〔I c〕において、 R^6 が炭素数1から3の低級アルキル基である請

求項 1 記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

10. 請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

11. 請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする消化管運動機能異常症の治療用又は予防用医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D267/18, C07D413/04, C07D413/06,
C07D413/14, A61K31/553, A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D267/18, C07D413/04, C07D413/06,
C07D413/14, A61K31/553, A61P1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/33885, A1 (Ajinomoto, Inc.), 18 September, 1997 (18.09.97)	1-11
PA	WO, 99/12925, A1 (Ajinomoto, Inc.), 18 March, 1999 (18.03.99)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 April, 2000 (05.04.00)

Date of mailing of the international search report
18 April, 2000 (18.04.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00071

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

There have been publicly known derivatives which are usable as drugs for the treatment or prevention of motor function disorder of digestive tract and composed of 5,11-dihydrodibenzo[b,e][1,4]oxazepine moieties and "-CH-[CH-N (which forms pyrrolidinyl)]-[binding chain (such as CH₂CH₂)]-benzene ring" moieties which are bonded to the nitrogen atoms of the oxazepine moieties (see WO 9733885A1).

Thus, a group of compounds of the formulae [Ia], [Ib] and [Ic] cannot be claimed in one international application.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/00071

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D267/18, C07D413/04, C07D413/06,
C07D413/14, A61K31/553, A61P1/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D267/18, C07D413/04, C07D413/06,
C07D413/14, A61K31/553, A61P1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/33885, A1 (Ajinomoto, Inc.) 18. 9月. 1997 (18. 09. 97)	1-11
PA	WO, 99/12925, A1 (Ajinomoto, Inc.) 18. 3月. 1999 (18. 03. 99)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 04. 00

国際調査報告の発送日

18.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

印

4P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 6602

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

消化管運動機能異常症の治療用又は予防用の医薬に用いることができ、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンのN原子に「-CH- (CH-N: このCH-Nはピロリジニルを形成している) - (CH₂CH₂等の結合鎖) -ベンゼン環部分」が結合した誘導体は公知である (国際特許第9733885A1参照)。
したがって、式 [Ia] [Ib] [Ic] の一群の化合物発明を一の国際出願の請求の範囲に記載することはできない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。